

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI**

**“FEDERICO II”**

**DOTTORATO DI RICERCA**

**IN**

**SCIENZE DELL'ALIMENTAZIONE E DELLA NUTRIZIONE**

**XVIII CICLO**

**TESI**

**Mortalità e rischio di complicanze epatiche da  
Malnutrizione Proteico Energetica secondaria a  
Disturbi del Comportamento Alimentare**

**Coordinatore:**  
Prof. Claudio Falconi

**Candidata:**  
Dott. Ada Signorini

## INDICE

RIASSUNTO-----	Pag. 3
INTRODUZIONE-----	Pag. 6
Classificazione dei Disturbi del Comportamento Alimentare-----	Pag.8
Epidemiologia dei Disturbi del Comportamento Alimentare-----	Pag.13
Eziopatogenesi dei Disturbi del Comportamento Alimentare-----	Pag.16
Alterazione dello stato di nutrizione nei Disturbi del Comportamento Alimentare-----	Pag.19
1. ANOMALIE DEGLI ENZIMI SIERICI DI PERTINENZA EPATICA IN PAZIENTI SOTTOPESO CON DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE-----	Pag.27
2. MORTALITA' A LUNGO TERMINE NELL'ANORESSIA NERVOSA: il risultato dopo 8 anni di follow-up e una revisione della più recente letteratura---	Pag.44

### 3. CLASSIFICAZIONE DEI DCA: E' NECESSARIA LA REVISIONE DEI

CRITERI DIAGNOSTICI?----- Pag.52

BIBLIOGRAFIA----- Pag.60

TABELLE E FIGURE----- Pag.71

## **RIASSUNTO**

Nei tre anni di corso di dottorato di ricerca in Scienze dell’Alimentazione e Nutrizione ho frequentato l’ Unità di Ambulatorio e Day Hospital per la Malnutrizione secondaria a Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell’Università degli Studi di Napoli “Federico II”, portando avanti un progetto di ricerca volto a valutare lo stato nutrizionale e le complicanze d’organo in pazienti con DCA. In particolare mi sono soffermata su tre punti fondamentali:

### **1) Le alterazioni epatiche nella malnutrizione secondaria a DCA**

L’ obiettivo generale di tale studio è stato quello di approfondire le conoscenze relative alle alterazioni funzionali che si hanno nella malnutrizione proteico-energetica cronica. In particolare si è studiato quanto avviene in una situazione del tutto peculiare quale quella di pazienti ambulatoriali con disturbi del comportamento alimentare in marcato sottopeso e in ipoalimentazione cronica (spesso per molti anni). Ci siamo occupati di una selezione certa di pazienti affette da anoressia nervosa, con l’aggiunta di quelle forme di disturbi del comportamento atipici (DANAS) egualmente caratterizzate dalla presenza di sottopeso e di cui non esistono praticamente dati in letteratura. Abbiamo inoltre concentrato la nostra attenzione sulla valutazione di enzimi sierici che sono in relazione con l’ integrità anatomica e funzionale del fegato, per determinare la loro importanza nell’ evoluzione della malattia. I dati sono stati confrontati con un gruppo sano di controllo.

## **2) La mortalità dei pazienti con tale patologia.**

La valutazione della mortalità nei DCA, da estendere al più alto numero di giovani pazienti femmine di culture differenti, rimane un obiettivo utile per tenere sotto controllo la gravità di tale malattia; lo studio dei fattori predittivi potrebbe essere utile per migliorare i protocolli di diagnosi e terapia.

L'obiettivo di tale studio è stato quello di valutare, per la prima volta nel Sud Italia, la mortalità a lungo termine in una popolazione di pazienti anoressiche femmine. Inoltre i tassi di mortalità per Anoressia Nervosa, ricavati dagli studi più recenti pubblicati in letteratura, sono stati anche ricalcolati in maniera comparativa.

## **3) La classificazione diagnostica dei DCA**

Considerando l'ampio spettro di patologie - obesità, grave malnutrizione e disturbi del comportamento alimentare – e l'impatto che esse rappresentano in termini di salute pubblica, è auspicabile tra l'altro una ottimale definizione e classificazione delle stesse al fine di prevenire e realizzare la migliore terapia possibile.

La classificazione proposta dal DSM-IV, pur nella sua utilità in parte dovuta al semplice schematismo utilizzato, si presta, proprio per queste ragioni, a numerose critiche. Ad esempio il DSM-IV propone solo tre gruppi omogenei e distinti fra loro pur riferendosi, in realtà, a patologie che molto frequentemente si sovrappongono scivolando da una forma all'altra, tanto che per certi versi potrebbe essere più corretto considerarle un vero e proprio continuum.

Le varie proposte di revisione dei criteri diagnostici degli autori internazionali, soprattutto la ricerca per migliorare le procedure diagnostiche esprimono, di fatto, l'esigenza degli operatori di avere strumenti "facili ed esaurienti", disponibili non solo agli specialisti, ma anche a tutti coloro che non di rado vengono per primi a contatto con questi pazienti come pediatri, medici di base, ginecologi, ecc

## INTRODUZIONE

Il modo di alimentarsi viene definito da vari parametri quali attitudini, preferenze, scelte e consumi alimentari, profilo dei pasti (numero e composizione), regolazione del senso della fame e sazietà ecc. Con il termine di *comportamento alimentare*, in particolare, si guarda più che alla valutazione quantitativa (apporti di energia, di proteine, di carboidrati, di grassi, ecc.), a quella qualitativa e cioè al tipo di controllo che l'individuo esercita sulla propria alimentazione. In condizioni patologiche, e cioè nei disturbi del comportamento alimentare, si fa riferimento alla presenza di iperfagia incontrollata e di comportamenti compensatori (vomito, uso di lassativi, attività fisica strenua), al rifiuto più o meno assoluto dell'assunzione di cibo, alle modalità di assunzione del cibo, alla relazione con la propria immagine corporea.

I Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) rappresentano quindi alterazioni più o meno gravi del rapporto che l'individuo ha con il cibo, e sono il sintomo centrale ed eclatante di una grave sofferenza psichica frutto di un perenne "conflitto" interiore scatenato dalla "fobia" di aumentare di peso, dallo sgomento rispetto al cibo e alle "calorie", dalla distorsione dell'immagine corporea e dalla paura della "fame" e delle sue conseguenze (1-4).

Le caratteristiche centrali dei disturbi del comportamento alimentare sono dunque le alterazioni delle abitudini alimentari, una sopravvalutazione del peso e della figura corporea e una distorsione dell'immagine corporea. I comportamenti di controllo del peso possono essere tali da causare un'alterazione anche grave delle funzioni fisiologiche dell'organismo, ed alterazioni a livello della sfera psico-sociale che

rendono i disturbi del comportamento alimentare patologie di non secondaria importanza in ambito non solo psichiatrico ma anche nutrizionale (2,5,6).



## **Classificazione dei Disturbi del Comportamento Alimentare**

Il concetto di disturbi del comportamento alimentare può in teoria essere applicato a moltissimi pazienti, ad esempio a quelli affetti da obesità di alto grado che hanno problemi nel rapporto con il cibo. Sebbene ancora oggetto di discussioni, modifiche e integrazioni, la classificazione dei disturbi del comportamento alimentare è però altra cosa, perché fa riferimento a situazioni relativamente definite e riproducibili. Allo stato attuale in accordo con quanto proposto dal Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association 1994 (DSM IV) (1), si distingue fra: 1) anoressia nervosa (AN); 2) bulimia nervosa (BN); 3) altre forme di disturbi del comportamento alimentare indicate come disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati (DANAS) o disturbi atipici del comportamento alimentare. L'attuale classificazione dei disturbi del comportamento alimentare proposta dalla letteratura non è comunque del tutto soddisfacente: basti pensare che circa la metà dei casi incontrati viene convogliata nella generica categoria dei disturbi atipici del comportamento. Quello del DSM-IV va considerato perciò uno schema che necessita di revisioni e correzioni, in modo da permettere una classificazione che rifletta le diverse realtà cliniche esistenti (2,4).

Al momento i criteri necessari per la diagnosi di anoressia nervosa appaiono abbastanza “stabilizzati”. Essi sono:

- fobia di ingrassare;
- rapida perdita di peso (peso < 85% di quello ritenuto normale per taglia ed età);

- distorsione dell' immagine corporea e negazione della grave emaciazione generalmente presente;
- rifiuto di mantenere un peso "normale" per taglia corporea ed età;
- amenorrea da almeno tre mesi nelle donne sessualmente mature (vanno considerate amenorroiche anche le pazienti in cui il ciclo è presente solo per induzione farmacologica).

Nell'ambito dell' anoressia nervosa vengono poi distinte due forme: restrittiva, caratterizzata da un' assunzione calorica estremamente ridotta; e bulimica, caratterizzata da alternanza di periodi di semidigiuno con periodi in cui il controllo del peso viene esercitato mediante comportamenti compensatori quali vomito autoindotto e/o abuso di lassativi e/o diuretici. Al contrario di quanto si osserva nella bulimia nervosa, tali comportamenti seguono l'assunzione di quantità molto modeste di cibo, comunque superiori a quelle che sono percepite come adeguate dal paziente anoressico.

I criteri necessari per la diagnosi di bulimia nervosa sono:

- peso pressoché normale per taglia corporea, sesso ed età;
- paura di ingrassare;
- episodi di iperalimentazione compulsiva con perdita di controllo, caratterizzati da assunzione di quantità di cibo di gran lunga superiore a quella generalmente assunta normalmente nello stesso tempo;
- comportamenti cosiddetti "compensatori" a seguito degli episodi compulsivi;

- frequenza degli episodi pari ad almeno tre volte per settimana e loro presenza da almeno tre mesi.

In relazione al tipo di comportamento compensatorio si distinguono anche per la bulimia nervosa due sottotipi: purgativo in cui i comportamenti compensatori sono rappresentati da vomito autoindotto e/o abuso di lassativi e/o diuretici; non purgativo in cui il tipico comportamento compensatorio è rappresentato da attività fisica esasperata e/o da digiuni compensatori.

Infine, i disturbi atipici del comportamento alimentare sono tutti i disturbi del comportamento alimentare che non rispettano completamente i criteri diagnostici dell'anoressia nervosa e della bulimia nervosa. Per esempio gli altri criteri per l'anoressia nervosa sono soddisfatti ma i cicli mestruali sono regolari, o il grado di sottopeso non è quello minimo richiesto; sono soddisfatti tutti i criteri per la bulimia nervosa ma gli episodi di iperalimentazione compulsiva e le contromisure hanno frequenza inferiore a due volte a settimana e durata inferiore a tre mesi; sono presenti comportamenti compensatori dopo aver mangiato modeste quantità di cibo anche se il peso è nella norma; il paziente mastica e sputacchia grandi quantità di cibo senza inghiottire, ecc.

In generale va comunque ricordato che probabilmente nella storia dei vari disturbi del comportamento alimentare sono coinvolti gli stessi meccanismi e che i pazienti affetti dai diversi disturbi del comportamento alimentare tendono a “muoversi” in senso temporale tra le tre categorie riconosciute (2,3). Ad esempio, i dati disponibili indicano che circa la metà dei disturbi atipici del comportamento alimentare evolve in anoressia nervosa o in bulimia nervosa.

Nel DSM-IV è stato inoltre proposto l' inserimento di una particolare forma di disturbo atipico del comportamento alimentare, definita disturbo da episodi di iperalimentazione compulsiva (*Binge Eating Disorder* - BED) che deriva prevalentemente da un comportamento alimentare sovrapponibile a quello della bulimia nervosa in cui, però, non si osservano comportamenti compensatori (1,2).

I disturbi da iperalimentazione compulsiva hanno suscitato negli ultimi anni un particolare interesse. Essi possono presentarsi associati ad un peso normale o a vari gradi di sovrappeso o di obesità (indice di massa corporea  $\geq 25,0$  kg/m<sup>2</sup>). I criteri diagnostici per questa sindrome “parziale” sono cinque:

a) Episodi di iperalimentazione compulsiva ricorrenti. Un episodio di iperalimentazione compulsiva è definito dai due caratteri seguenti, che sono entrambi necessari:

- mangiare, in un breve periodo, una quantità di cibo che è indiscutibilmente maggiore di quella che la maggior parte della gente mangerebbe nello stesso periodo di tempo in circostanze simili;
- un senso di mancanza di controllo sull' atto di mangiare durante l'episodio.

b) Gli episodi di iperalimentazione compulsiva sono associati ad almeno tre dei seguenti caratteri:

- mangiare molto più rapidamente del normale;
- mangiare fino ad avere una sensazione penosa di troppo pieno;
- mangiare grandi quantità di cibo pur non avvertendo, fisicamente, fame;
- mangiare in solitudine per l'imbarazzo legato alle quantità di cibo ingerito;

- provare disgusto di sé, depressione, intensi sensi di colpa dopo aver mangiato molto.

c) Le abbuffate suscitano sofferenza e disagio.

d) Le abbuffate hanno una frequenza di due giorni a settimana, per almeno sei mesi.

e) Il disturbo non capita soltanto nel corso di Anoressia Nervosa o di Bulimia Nervosa.

## **Epidemiologia dei Disturbi del Comportamento Alimentare**

È opinione generale che i disturbi del comportamento alimentare siano divenuti più comuni negli ultimi decenni, infatti nei paesi europei l'anoressia nervosa e la bulimia nervosa rappresentano la terza patologia più diffusa tra gli adolescenti (2,7). I disturbi del comportamento alimentare sono molto più presenti nel sesso femminile, con un rapporto uomini/donne che varia tra 1/9 e 1/10 (2,7). I disturbi del comportamento alimentare sono assai diffusi nei paesi industrializzati in tutte le classi sociali, con una crescente incidenza nelle periferie urbane e sono invece praticamente assenti nei paesi in via di sviluppo (Sud America, Africa e Asia). Di conseguenza interessano soprattutto le popolazioni caucasiche mentre la loro diffusione tra gli immigrati nei paesi più ricchi (Europa, Nord America, Giappone) è in relazione al processo di "occidentalizzazione" (2), cioè di integrazione delle abitudini alimentari dei nuovi Paesi.

Nello specifico l'anoressia nervosa, in passato considerata rara e pressoché esclusiva del sesso femminile e delle classi sociali più elevate, è divenuta oggi una patologia relativamente frequente soprattutto nelle fasce più giovani della popolazione (2). Tale aumento, che si è manifestato a partire dagli anni '50 ed ha raggiunto il massimo negli anni '80 e '90, è in parte reale, in parte apparente. Infatti, l'anoressia nervosa è ora molto più facilmente riconosciuta sia dai medici che dai familiari, e quindi più correttamente diagnosticata. Tanto non valeva per il passato: basti pensare, ad esempio, che fino agli anni '40 tale malattia è stata pressoché sistematicamente confusa con altre patologie. In secondo luogo le ricerche condotte sui registri degli

psichiatri rendono conto sia dell'aumento effettivo dei casi, ma anche dello spostamento dei pazienti verso tale tipo di specialisti (da scienza dell' alimentazione, medicina interna, endocrinologia, ginecologia, ecc.) (2,7).

L' età di esordio dell' anoressia nervosa è compresa, in genere fra i 12 e i 25 anni con un' incidenza complessiva che è di 19 su 100.000 casi/anno nel sesso femminile, e di 2 su 100.000 casi/anno nel sesso maschile (2). La prevalenza sale nei gruppi a rischio fino a raggiungere lo 0,7% tra adolescenti di sesso femminile e giovani donne. Tendono ad aumentare i casi precoci (prepuberi) e quelli tardivi (>35 anni), mentre restano rarissime le forme ad esordio in età ancora più avanzata.

I pazienti di sesso maschile (che per numero ridotto offrono minori possibilità di fornire statistiche attendibili) presentano caratteristiche leggermente differenti: l'età di insorgenza appare più precoce, interessando essenzialmente la prima adolescenza. Anche in questo caso incidenza e prevalenza appaiono in aumento, pur se in modo meno marcato rispetto a quanto si osserva nel sesso femminile.

La bulimia nervosa è una sindrome di definizione molto recente, e quindi i confronti con il passato sono più difficili se non impossibili. Negli ultimi anni si è manifestato un suo progressivo aumento, fino a superare nettamente la frequenza attribuita all' anoressia nervosa, rispetto alla quale insorge appena più tardivamente. L' incidenza è pari a 29 su 100.000 casi/anno nel sesso femminile, e a 1 su 100.000 casi/anno nel sesso maschile (2); la prevalenza è dell' 1-2% nelle popolazioni a rischio, cioè in donne di età compresa tra i 16 ed i 35 anni (2).

Secondo recenti ricerche, la categoria di disturbi del comportamento alimentare più rappresentata è comunque quella dei disturbi atipici del comportamento alimentare: disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati (DANAS) e disturbi da abbuffate compulsive. I disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati sono anch'essi particolarmente diffusi fra gli adolescenti; l'esordio è compreso in genere tra i 12 ed i 25 anni (2). I disturbi da abbuffate compulsive sono diffusi molto più in età adulta, ed il rapporto donne/uomini è pari a 4/1 (7). La loro prevalenza non è ben definita, probabilmente è di circa il 5-10% tra i pazienti obesi o tra pazienti che cercano di perdere peso abusando di prodotti dimagranti (5,7).



## **Eziopatogenesi dei Disturbi del Comportamento Alimentare**

I disturbi del comportamento alimentare nascono dalla complessa interazione di problematiche sociali, fattori culturali e disagi esistenziali presenti nel singolo individuo; questi ultimi sono molto verosimilmente da collegare alla crisi d'identità tipica dell'età evolutiva, spesso esasperata da problematiche dell'ambiente emozionale nel quale l'adolescente vive (a cominciare dalla famiglia) (2,3).

Le cause dei disturbi del comportamento alimentare sono molto complesse e ancora poco conosciute con ipotesi e ricerche che si sono concentrate soprattutto su anoressia nervosa e bulimia nervosa.

Al momento si può almeno parlare di vari fattori di rischio, cioè di condizioni antecedenti al disturbo che aumentano la probabilità della sua comparsa: poco si sa invece della loro relativa importanza, su come essi interagiscano, e su come si modifichino nel tempo. Tenendo presenti tali premesse, i fattori di rischio per i disturbi del comportamento alimentare (2,3) possono essere indicati in:

1) Fattori genetici

2) Caratteristiche individuali generali

    sesso femminile

    età adolescenziale o prima parte dell'età adulta

    società industrializzate

3) Storia familiare

    presenza nella famiglia di disturbi dell'alimentazione;

presenza di altri disturbi psichiatrici (es. depressione, disturbi dell' umore, ecc.);

dipendenza da alcol (bulimia nervosa);

familiarità per obesità (bulimia nervosa).

#### 4) Vissuto individuale

ostilità e insofferenza da parte dei genitori (separazioni e perdite, modifiche degli equilibri familiari, aspettative troppo alte, discordie in famiglia);

abusi sessuali e altre esperienze traumatiche;

diete dei familiari;

ricevere critiche su peso, forme del corpo e comportamento alimentare.

#### 5) Caratteristiche individuali presenti prima della malattia

carente autostima con bassa valutazione di sé;

perfezionismo;

disturbi dell'umore,

disturbi d'ansia e disturbi di personalità;

estrema ricerca del controllo;

obesità (bulimia nervosa);

menarca precoce.

I disturbi del comportamento alimentare, ed in particolare l' anoressia nervosa, sono anche un fenomeno di costume, una patologia dal forte coinvolgimento emozionale e sociale.

Questa malattia viene considerata, probabilmente a ragione, la conseguenza di un certo stile di vita, di alcune ideologie e manipolazioni estetiche della figura

femminile, ma anche maschile. L'elemento fondamentale del vissuto psicologico è comunque la percezione di una minaccia di perdita di controllo e/o autostima, il che determina il concentrarsi sul corpo, sul peso e sulla dieta che rappresentano l'ambito in cui recuperare un sentimento di dominio e di valore (7). Le bulimiche si presentano invece impulsive ed irritabili, e gli episodi compensatori (abuso di diuretici, lassativi, vomito autoindotto o eccessivo esercizio fisico) che seguono gli episodi di iperalimentazione compulsiva, servono a “scaricare” tensioni e sofferenze accumulate.

## **Alterazione dello stato di nutrizione nei Disturbi del Comportamento Alimentare**

Dal punto di vista nutrizionale la prevalenza della malnutrizione nei disturbi del comportamento alimentare è variabile e, non sorprendentemente, meglio conosciuta e più evidente nell' anoressia nervosa, cioè in pazienti che possono presentare gradi di emaciazione molto marcati. La malnutrizione proteico-energetica (MPE) simil-marasmatica (8) che si riscontra nelle pazienti anoressiche si caratterizza per la grave alterazione della composizione corporea (riduzione sia della massa adiposa che della massa magra) causata dall' ipoalimentazione protratta.

L' organismo ha tuttavia la possibilità in tali condizioni di instaurare meccanismi biologici adattativi che consentono una discreta efficienza nelle funzioni primarie necessarie alla vita (funzione cardiaca, respiratoria, ecc).

### **DISPENDIO ENERGETICO**

La presenza di meccanismi adattativi del dispendio energetico atti a preservare la sopravvivenza dell' organismo in condizioni anche molto sfavorevoli si traduce nella diminuzione generalizzata delle attività metaboliche (9,10) e quindi in una minore utilizzazione di energia da parte dei diversi tessuti e organi. Di fatto, nelle pazienti affette da anoressia nervosa si osservano variazioni importanti del dispendio energetico totale (DET). Quest' ultimo è dato dalla sommatoria di diverse componenti: le più importanti sono il metabolismo basale-MB (pari in genere al 60-70% del totale), la termogenesi postprandiale-TPP (10% del totale), e la termogenesi

da attività fisica-TAF (20-30% del totale). Il MB, che è espressione dell'energia utilizzata per conservare l'integrità anatomica e funzionale dell' organismo attraverso sintesi proteiche, gradienti ionici, neoglucogenesi ecc. si riduce nelle pazienti anoressiche (9,10). Se è vero che in alcune di esse può essere ancora superiore a 1100-1200 kcal/die (soprattutto quando il decremento ponderale è modesto) in altre pazienti può ridursi a valori addirittura al di sotto delle 600 kcal/die. Per quanto riguarda i differenti substrati energetici, si ha una prevalente utilizzazione del glucosio piuttosto che degli acidi grassi. Possibili cause della significativa diminuzione del MB sono la riduzione della massa corporea e della massa magra o alipidica, e — come già segnalato — fenomeni veri e propri di adattamento all' ipoalimentazione protratta. Per quanto riguarda la termogenesi postprandiale (TPP), stimata intorno al 10% circa del dispendio energetico totale, essa definisce l' aumento immediato del dispendio energetico che si osserva dopo l' assunzione di un pasto o di singoli nutrienti. La termogenesi post prandiale è dovuta ai processi di assorbimento, metabolizzazione e deposito dei diversi substrati ma è anche sottoposta a meccanismi di regolazione più complessi e ancora non ben conosciuti. Nell' anoressia nervosa, a fronte di una scarsa disponibilità di energia, la TPP potrebbe ridursi in accordo con un concetto generale di “risparmio metabolico” da parte dell'organismo (un'altra forma — quindi — di adattamento). I dati sperimentali sono nel merito discordanti: nella fase di denutrizione stabile la TPP è stata descritta come aumentata, invariata o ridotta (11), con discrepanze che possono essere dovute a problemi metodologici (ad esempio per differenze nella composizione e nel contenuto energetico del pasto, nella

durata delle misurazioni ecc.) ma anche a fattori specifici: fra questi il maggior tempo dedicato all'assunzione degli alimenti e — soprattutto — il rallentamento dello svuotamento gastrico descritto nelle pazienti con Anoressia Nervosa.

La terza componente maggiore del DET è la termogenesi da attività fisica (TAF), la cui valutazione presenta almeno due aspetti interessanti. Sul primo, cioè il costo delle singole attività lavorative o discrezionali, i dati sono per l'anoressia nervosa pressoché assenti. Per quanto riguarda il secondo punto, nelle pazienti con anoressia nervosa l'attività motoria è molto variabile. A fronte della sensazione comune che le pazienti anoressiche siano iperattive, in alcuni casi si osserva un esercizio fisico programmato (aerobica, ginnastica, corsa, ecc.) intenso e sistematico, in altri un'iperattività marcata e continua (anche nei lavori domestici), mentre soltanto nella gravissima emaciazione può subentrare una relativa ipomotilità. Tutto ciò determina grandi differenze interindividuali (10,11). Sotto l'aspetto pratico resta difficile la valutazione degli effetti termogenetici dell'atteggiamento iperattivo tipico di tante anoressiche, e ciò rende difficile una stima accurata delle necessità energetiche di queste pazienti..

In definitiva, le anoressiche gravemente denutrite mostrano profonde alterazioni del dispendio energetico che si evidenziano in primo luogo con il decremento del MB. Le necessità energetiche totali possono essere straordinariamente basse (700-800 kcal/die) ma anche, sebbene molto più raramente, normali (fino a superare le 2000 kcal/die) se la massa corporea è solo modestamente ridotta e l'attività fisica elevata.

## MASSA CORPOREA E COMPOSIZIONE CORPOREA

La caratteristica più evidente di gran parte delle pazienti affette da Anoressia Nervosa è la riduzione della massa corporea. Pochi sono i termini di paragone possibili, soprattutto nel mondo occidentale; fra i più citati, i casi di sciopero della fame degli attivisti dell'IRA nell'Irlanda del Nord o di indipendentisti curdi in Turchia.

La progressiva riduzione del peso corporeo al di sotto della norma si associa alla comparsa di alterazioni nelle diverse funzioni dell'organismo fino all'exitus. Ma qual è il limite oltre il quale la sopravvivenza non è più possibile? L'argomento è stato esaminato da un numero di studi ridotto, soprattutto per la difficoltà di raccogliere dati adeguati sull'argomento. In un lavoro relativamente recente è stata indicata come soglia per il sesso maschile un indice di massa corporea (IMC) pari a  $13,0 \text{ kg/m}^2$  (non erano però presenti pazienti affetti da Anoressia Nervosa), e una soglia ancora più bassa per le donne (proprio per la presenza di pazienti anoressiche) (12). Nella realtà sopravvivenze con indici di massa corporea inferiori sono state recentemente segnalate per gli uomini sia in pazienti affetti da anoressia nervosa che in pazienti affetti da AIDS. Nel sesso femminile non è eccezionale il riscontro in giovani donne anoressiche con un indice di massa corporea  $< 11,0$  e anche  $< 10,0 \text{ kg/m}^2$ . Al decremento ponderale corrispondono profonde variazioni della composizione corporea nei suoi diversi compartimenti (13,14), diminuzione tanto della massa adiposa che della massa magra. Quale che sia la tecnica usata per la sua valutazione, la massa adiposa risulta ridotta proporzionalmente alla diminuzione dell'indice di massa corporea: per un peso corporeo di circa 30 kg, il contenuto stimabile

di grasso corporeo è di appena 1-2 kg. Peraltro, la distribuzione del grasso corporeo nelle diverse aree anatomiche è tale che viene preferenzialmente conservato quello presente a livello viscerale piuttosto che quello sottocutaneo (14,15). Più complesse sono le variazioni a carico della massa magra, un compartimento che comprende tessuti, organi e apparati dalle funzioni ed attività metaboliche estremamente diversificate. Ad esempio, per quanto riguarda i fluidi corporei, la diminuzione dell'acqua corporea totale va in parallelo con quella della massa magra (16). Il compartimento extracellulare — in termini relativi — è aumentato a scapito di quello intracellulare, con differenze presumibili, ma non ancora certe, fra pazienti di tipo restrittivo o con comportamenti eliminatori. A queste alterazioni della distribuzione dell' acqua corporea si guarda con particolare interesse perché esse potrebbero rappresentare, come in altre patologie, un marcatore specifico della gravità della malnutrizione proteico-energetica (MPE) e delle sue ripercussioni sulle funzionalità dell' organismo.

## COMPLICANZE METABOLICHE E FUNZIONALI

Il quadro nutrizionale dei pazienti affetti da disturbi del comportamento alimentare è molto vario ed è certo più grave nell' anoressia nervosa e nelle pazienti che sono comunque sottopeso o reduci da importanti decrementi ponderali. Le complicanze della grave ipoalimentazione possono, di fatto, riguardare tutti gli organi ed apparati dell' organismo, ed alcune di esse possono assumere preminenza funzionale (2,6). Alcuni sintomi sono estremamente caratteristici, come la particolare suscettibilità al



freddo, e segni cutanei di vario tipo. Tra questi ultimi sono ad esempio comuni la fragilità delle unghie, la caduta dei capelli, la lanugo e (meno frequente) l'ittero carotenico. Numerose, e più frequenti di quanto comunemente si pensi, sono inoltre le possibili alterazioni delle analisi ematobiochimiche di routine.

Le alterazioni organiche presenti nell'anoressia nervosa interessano in pratica ogni organo ed apparato (2,6). Nelle forme di tipo restrittivo il quadro clinico è caratterizzato da una grave denutrizione con persistenza delle funzioni vitali sostenute da un equilibrio fisiologico e biologico delicato e precario. Nel caso invece di pazienti affetti da anoressia di tipo bulimico con vomito autoindotto o con abuso di lassativi, evenienza quest'ultima meno frequente, il quadro clinico è più temibile. Alla condizione di cronica denutrizione si aggiunge spesso un grave squilibrio idroelettrolitico, ed è frequente il riscontro di alterazioni ECG, soprattutto in presenza di ipopotassiemia.

Nel complesso si nota la progressiva riduzione del volume degli organi viscerali, del muscolo scheletrico e della massa ossea. La funzionalità muscolare è alterata non solo per i muscoli scheletrici ma anche in riferimento alla massa ventricolare e alla gittata sistolica che risulta ben al di sotto della norma. Si riduce la quantità totale di calcio e fosforo presenti nell'organismo, ma soprattutto la densità minerale ossea (2,6,17). Tale processo è presumibilmente generalizzato, ma interesserà in primo luogo l'osso di tipo trabecolare, e cioè soprattutto quello vertebrale a più rapido turnover. L'osteopenia, e la conseguente osteoporosi, sono caratteristiche molto comuni

fra i casi di anoressia nervosa, e appaiono di particolare importanza perché associate ad un più elevato rischio di fratture (2,17).

L'amenorrea rappresenta uno dei criteri diagnostici fondamentali dell' anoressia nervosa. Essa è espressione di una condizione prepubere dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi. In questi pazienti si osservano infatti bassi livelli di gonadotropine e assenza della risposta di LH ed FSH allo stimolo con GnRH. Lo stesso quadro si presenta nei pazienti di sesso maschile, che clinicamente lamentano impotenza e spiccata oligospermia (2,6,17).

La sintomatologia gastrointestinale è forse quella più comune anche se spesso misconosciuta (18,19). Si osserva in particolare una ridotta motilità gastrointestinale con ritardato svuotamento gastrico e precoce senso di pienezza gastrica, dilatazione gastrica e duodenale, dolori addominali, e stipsi talvolta ostinatissima.

La presenza di più alterazioni ematologiche si associa di solito a livelli di avanzata malnutrizione proteico energetica (2,6,17). I comuni indici ematochimici, azotemia e creatinemia, sono di frequente elevati in caso di disidratazione secondaria ad abuso di lassativi o diuretici e/o alla restrizione idrica, caratteristica anch' essa tipica di tali pazienti. Si osservano anche ipercolesterolemia, ipocalcemia, ipokaliemia, ipomagnesiemia, ipofosforemia, ipoglicemia, anemia macrocitica, leucopenia con linfocitopenia.

Nella bulimia nervosa il quadro clinico è caratterizzato, generalmente, da squilibri idroelettrolitici dovuti a vomito autoindotto o abuso di lassativi e/o diuretici, con conseguenti ripercussioni soprattutto a livello cardiocircolatorio. In particolare

predominano ipocloremia, acidosi metabolica con secondaria ipokaliemia (2). Tipica e frequente è l'iperamilasemia secondaria non già ad una sofferenza pancreatica ma ad iperproduzione dell' enzima da parte delle ghiandole salivari. Inoltre si riscontra ipertrofia delle ghiandole salivari, soprattutto delle parotidi e delle sottomandibolari. Caratteristici delle forme con vomito autoindotto sono i sintomi gastro-esofagei ed i segni a carico del cavo orale. La sintomatologia gastro-esofagea è clinicamente predominante: in casi estremi si può osservare addirittura rottura gastrica. Frequenti sono anche i segni a carico del grosso intestino, come colite disfunzionale e disturbi dell' alvo, dalla stipsi alla diarrea secondaria all'abuso frequente di lassativi. I denti ed il cavo orale risentono drammaticamente del vomito; caratteristicamente si osservano lesioni erosive, sofferenza dello smalto e carie.

Per quanto riguarda, invece, i disturbi atipici del comportamento alimentare, da quanto già detto si evince che il quadro clinico è estremamente variabile: esso rappresenta un vero e proprio continuum che va dalle forme più vicine all' anoressia nervosa (con un peso corporeo ridotto) a quelle più simili alla bulimia nervosa (con un' alta frequenza di sistemi compensatori).

Infine, i disturbi da abbuffate compulsive mostrano un quadro complessivo generalmente meno grave. I rischi di queste patologie sono legati ai comportamenti alimentari compulsivi, che possono produrre disturbi collegati all'improvvisa e notevole assunzione di cibo (e quindi gastriti, coliche addominali ecc.) ma soprattutto possono scatenare quadri dismetabolici (come ipertrigliceridemia, crisi ipertensive, ecc) con conseguenti rischi dismetabolici a medio-lungo termine.

# **1. ANOMALIE DEGLI ENZIMI SIERICI DI PERTINENZA EPATICA IN PAZIENTI SOTTOPESO CON DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE**

L'obiettivo generale di tale studio è stato quello di approfondire le conoscenze relative alle alterazioni funzionali che si hanno nella malnutrizione proteico-energetica cronica. In particolare si è studiato quanto avviene in una situazione del tutto peculiare quale quella di pazienti ambulatoriali con disturbi del comportamento alimentare in marcato sottopeso e in ipoalimentazione cronica (spesso per molti anni). Ci siamo occupati di una selezione certa di pazienti affette da anoressia nervosa, con l'aggiunta di quelle forme di disturbi del comportamento atipici (DANAS) egualmente caratterizzate dalla presenza di sottopeso e di cui non esistono praticamente dati in letteratura. Abbiamo inoltre concentrato la nostra attenzione sulla valutazione di enzimi sierici che sono in relazione con l'integrità anatomica e funzionale del fegato, per determinare la loro importanza nell'evoluzione della malattia. I dati sono stati confrontati con un gruppo sano di controllo.

Per ottenere tale valutazione si è stabilito di:

Determinare le concentrazioni sieriche di taluni enzimi, normalmente utilizzati nella studio della funzionalità epatica, ossea e muscolare.

Studiare le relazione di tali enzimi sierici con la massa corporea e taluni parametri di composizione corporea ottenuti con metodi di nutrizione applicata quali antropometria e bioimpedenzometria.

Valutare in particolare le possibili differenze fra pazienti con anoressia nervosa e pazienti con disturbi atipici del comportamento alimentare.

## **Soggetti e metodi**

### **Campione sperimentale**

Hanno partecipato allo studio pazienti con disturbi del comportamento alimentare e un gruppo di controllo composto da adolescenti di sesso femminile e giovani donne normo-alimentate.

Sono state studiate 168 pazienti sottopeso (indice di massa corporea  $<18,5$  kg/m<sup>2</sup>) con diagnosi di anoressia nervosa (AN) o di disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati (DANAS) consecutivamente giunte per visita specialistica dal 2001 al 2003 all'Ambulatorio per i Disturbi del Comportamento Alimentare della Cattedra di Nutrizione Clinica, *Università "Federico II"* di Napoli. Soltanto in 5 casi non è stato possibile ricavare tutte le informazioni richieste dal protocollo sperimentale; tali pazienti sono state escluse dall'analisi dei dati. La diagnosi di anoressia nervosa e di disturbi del comportamento atipici è stata effettuata secondo i criteri del DSM-IV (1). In questa sede non è stata considerata a priori l'eventuale presenza di comportamenti di tipo eliminatorio né il livello di attività fisica individuale. Nessuna delle pazienti consumava più di 10 sigarette al giorno.

Al momento dell'analisi dei dati le pazienti risultavano così suddivise:

51 pazienti con anoressia nervosa e sottopeso grave (indice di massa corporea  $< 16,0$  kg/m<sup>2</sup>) (AN-SG);

46 pazienti con anoressia nervosa e sottopeso di grado medio (indice di massa corporea compreso fra 16 e 17,5 kg/m<sup>2</sup>) (AN-SM);

66 pazienti con disturbi del comportamento atipici (DANAS): soddisfacevano i criteri diagnostici per l' anoressia nervosa con l' eccezione dell' entità della riduzione della massa corporea (il loro indice di massa corporea era compreso fra 17,5 e 18,5 kg/m<sup>2</sup>) e/o dell' amenorrea.

Cinquantasei giovani donne controllo normoalimentate sono state reclutate fra le studentesse e il personale dell' Università Federico II di Napoli: presentavano un indice di massa corporea compreso fra 20,0 e 25,0 kg/m<sup>2</sup>, normale ciclo mestruale e assenza di alterazioni del comportamento alimentare.

Il protocollo sulle relazioni fra alterazioni degli enzimi epatici e composizione corporea ha avuto inizio più tardivamente e ha permesso al momento la raccolta dei relativi dati per 71 pazienti con anoressia nervosa, che fanno comunque parte del campione già descritto.

In questo caso non sono disponibili dati per le pazienti con disturbi del comportamento atipici e per i controlli.

## **Statistica**

Le pazienti con anoressia nervosa sono state suddivise in due sottogruppi (sottopeso grave e sottopeso di grado medio, come sopra descritto) e in altri casi analizzate come gruppo unico. I dati sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard (DS), o come mediana e percentili della distribuzione.

Il confronto fra gruppi è stato effettuato con l'analisi della varianza a una via nel caso di variabili continue e con il chi-quadro in relazione alle frequenze. I dati continui che

presentavano una distribuzione asimmetrica sono stati adeguatamente trasformati  
logaritmicamente. L' associazione fra variabili è stata valutata attraverso la  
correlazione lineare semplice. Il livello minimo di significatività scelto è stato  
 $p < 0,05$ .



## Risultati

Le informazioni disponibili in letteratura per le pazienti sottopeso con disturbi del comportamento alimentare descrivono, spesso in modo poco ordinato, varie alterazioni dell' apparato digerente, essenzialmente associate all' anoressia nervosa e in genere attribuite alla grave emaciazione (18,19). Le variazioni più comuni della funzionalità gastrointestinale sono il ritardo e le difficoltà nello svuotamento gastrico relative agli alimenti solidi e, secondo alcuni autori, anche a quelli liquidi. Fra le situazioni acute o subacute sono descritte l' ematemesi, la perforazione dell' esofago o dello stomaco, e soprattutto la dilatazione gastrica. Rare sono le segnalazioni di pancreatiti acute, mentre i danni a carico del colon si manifestano come volvolo del colon e prolasso del retto. Nel lungo termine predominano le alterazioni della motilità gastrica (con senso di ripienezza gastrica, eruttazioni, ecc.) e forse anche di quella esofagea, e l' aumento del tempo di transito nel colon che si riflette nella stipsi comunemente manifestata dalle pazienti con anoressia nervosa . Un problema comune è inoltre il frequente abuso di lassativi (spesso nascosto dalla paziente !).

Data l' importanza metabolica ed il ruolo nutrizionale di quest' organo, un particolare interesse dovrebbe essere dedicato alle conseguenze dei disturbi del comportamento alimentare sul fegato; di nuovo ciò vale soprattutto per l' anoressia nervosa o altri disturbi del comportamento alimentare caratterizzati da ipoalimentazione protratta. La letteratura disponibile al riguardo mostra incertezze, lacune e imperfezioni (18-32). Alcuni lavori corrispondono alla semplice illustrazione di quanto avviene nel singolo malato, in altri la numerosità dei campioni esaminati è ridotta (e quindi le

stime sono più incerte) o è assente un gruppo di controllo, mentre i criteri di selezione delle pazienti sono lacunosi o — addirittura — sono considerati in un'unica casistica differenti tipi di disturbi del comportamento alimentare. In definitiva, scarsi sono i dati ecografici e bioptici che interessano il fegato, ed è ancora necessaria una valutazione più consistente sulle eventuali alterazioni degli enzimi sierici che sono parte dei test di valutazione epatica.

Sulla base di queste considerazioni questa tesi ha avuto come iniziale obiettivo l'identificazione certa delle pazienti affette da anoressia nervosa, con l'aggiunta di quelle forme di disturbi atipici del comportamento alimentare (DANAS) egualmente caratterizzate dalla presenza di sottopeso. Si è poi tentato di valutare contemporaneamente numerosi enzimi a vario titolo di pertinenza epatica (citolisi, colestasi, funzionalità cellulare), e di mettere in relazione le loro eventuali alterazioni con alcuni parametri di composizione corporea.

Come già accennato, i gruppi sperimentali sono simili per età e per altezza. Ben altra è la situazione per quanto riguarda il peso corporeo e l'indice di massa corporea che, come atteso, sono significativamente inferiori rispetto al gruppo controllo nelle pazienti con anoressia nervosa e sottopeso grave (AN-SG), nelle pazienti con anoressia nervosa e sottopeso di medio grado (AN-SM), e nelle pazienti con disturbi atipici del comportamento alimentare (DANAS) (Tabella 1). In particolare, l'indice di massa corporea nel gruppo di pazienti con disturbi atipici del comportamento alimentare è in media notevolmente più elevato rispetto a quello dei due gruppi di pazienti anoressiche. L'indice di massa corporea di tali pazienti è infatti inferiore a

17,5 kg/m<sup>2</sup> soltanto nel 31,8% dei casi, mentre negli altri varia da 17,5 a 18,5 kg/m<sup>2</sup>, indicando quindi un sottopeso spesso di grado relativamente modesto.

Passando ai dati che fanno riferimento all' obiettivo principale di questa tesi, le alterazioni delle concentrazioni sieriche enzimatiche possono essere valutate con due differenti modalità: da una parte si può ragionare in termini di valori medi o di mediane, dall' altra concentrarsi sulla prevalenza di valori anomali, quelli cioè che cadono al di fuori dell' intervallo di normalità.

Come riassunto nella Tabella 2, le concentrazioni sieriche degli enzimi presentano alterazioni significative rispetto al gruppo controllo soprattutto nelle pazienti con anoressia nervosa e sottopeso grave (alanina-aminotransferasi, aspartato-aminotransferasi, lattato deidrogenasi,  $\gamma$ -glutamil-transferasi e colinesterasi), ma anche nelle pazienti con anoressia nervosa e sottopeso di grado medio (lattato deidrogenasi, e colinesterasi) e nelle pazienti con disturbi atipici (aspartato-aminotransferasi,  $\gamma$ -glutamil-transferasi e colinesterasi). Le variazioni più marcate sono quelle che si hanno per la colinesterasi con valori ridotti (mediana <7000 U/L) in tutti i tre gruppi di pazienti rispetto a quanto osservabile nei controlli (mediana 8229 U/L).

Numerose sono le correlazioni fra enzimi sierici che risultano significative. Come mostrato nella Tabella 3, queste sono presenti nelle 97 pazienti con anoressia nervosa, considerate come gruppo unico, nelle 66 pazienti con disturbi atipici e anche nel gruppo controllo: in tutti questi casi le transaminasi sono significativamente associate alla  $\gamma$ -glutamil-transferasi e lattato deidrogenasi. Specifica del gruppo di

anoressiche è la relazione fra concentrazioni sieriche della colinesterasi e quelle di alanina-aminotransferasi ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,005$ ) e di fosfatasi alcalina ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,018$ ) .

A seguire sono state valutate le correlazioni lineari semplici fra i diversi enzimi di pertinenza epatica e le principali caratteristiche individuali quali età, altezza, peso e indice di massa corporea (Tabelle 4 e 5). Queste sono del tutto assenti nel gruppo controllo (dati non mostrati). Ben altra è la situazione nelle pazienti con disturbi del comportamento alimentare, dove tuttavia emerge una situazione differente a seconda che siano considerate le pazienti anoressiche o le pazienti con disturbi atipici. Nel primo caso entrambe le transaminasi sono inversamente proporzionali ( $p < 0,025$  o inferiore) a peso ( $r = -0,25$  per alanina-aminotransferasi e  $r = -0,23$  per aspartato-aminotransferasi) e indice di massa corporea (rispettivamente  $r = -0,31$  e  $r = -0,38$ ), e lo stesso vale anche per la  $\gamma$ -glutamyl-transferasi ( $r = -0,29$  vs. peso e  $r = -0,35$  vs. indice di massa corporea). Nel gruppo di pazienti con disturbi atipici la colinesterasi è inversamente proporzionale al peso corporeo ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,008$ ), mentre una tendenza verso una relazione diretta, debole, esiste per l'alanina-aminotransferasi vs. il peso ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,039$ ) e l'indice di massa corporea ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,048$ ). Questa ultima osservazione risulta difficilmente spiegabile perché suggerisce un peggioramento del quadro enzimatico nelle pazienti con minor sottopeso.

Un secondo percorso interpretativo porta all'analisi dei risultati in relazione alla presenza di anomalie enzimatiche. I valori di normalità presi in considerazione sono

quelli indicati per la popolazione generale nell' intervallo d' età in cui cadono le pazienti con disturbi del comportamento alimentare. Una conferma alla loro validità è data dai riscontri ottenuti nel gruppo controllo, dove la prevalenza di anormalità è pari a zero per alanina-aminotransferasi , aspartato-aminotransferasi, e colinesterasi ad 1,8% per fosfatasi alcalina,  $\gamma$ -glutamyl-transferasi e lattato deidrogenasi.

Le anormalità riscontrate corrispondono a valori superiori alla norma per le transaminasi,  $\gamma$ -glutamyl-transferasi e lattato deidrogenasi, e valori al di sotto della norma per fosfatasi alcalina e colinesterasi (Tabella 6). La percentuale di dati alterati di gran lunga più elevata si osserva per la colinesterasi nelle pazienti con anoressia nervosa e sottopeso grave (33,3%) e nelle pazienti con anoressia nervosa e sottopeso di medio grado (26,1%), seguita dalla fosfatasi alcalina nelle pazienti con disturbi atipici (22,7%) e dalla  $\gamma$ -glutamyl-transferasi (21,6%) nelle pazienti con anoressia nervosa e sottopeso grave. Una discreta prevalenza (superiori al 10%) di ipertransaminasemia è presente nelle pazienti con anoressia nervosa e sottopeso grave e nelle pazienti con disturbi atipici. La distribuzione delle concentrazioni sieriche di alanina-aminotransferasi e aspartato-aminotransferasi nei gruppi sperimentali è riportata nelle Figure 1 e 2. Complessivamente assai significativi sono i risultati relativi alla colinesterasi che mostrano in ciascuno dei tre gruppi di pazienti con disturbi del comportamento alimentare molti valori al di sotto della norma (Figura 3). Valori anomali nelle singole pazienti con disturbi del comportamento alimentare si distribuiscono come descritto nelle Tabelle 7a, 7b e 7c in una visione di insieme che evidenzia come essi possano risultare isolati, o ricorrere in associazioni di differente

tipo. Il numero di anomalie (per le categorie 0, 1-2 e >2) è indicato per i diversi gruppi sperimentali nella Figura 4. Nel gruppo controllo i valori anomali (se presenti) sono sempre isolati, mentre ben diversa è la situazione nelle pazienti con disturbi del comportamento alimentare. In particolare, il 15,7% delle pazienti con anoressia nervosa e sottopeso grave presenta un numero di anomalie enzimatiche superiore a 2. Le transaminasi risultano ambedue al di sopra della norma nel 7,8% delle pazienti con anoressia nervosa e sottopeso grave, nel 4,3% delle pazienti con anoressia nervosa e sottopeso di medio grado e nel 9,1% delle pazienti con disturbi atipici.

## Discussione

I dati ottenuti si inseriscono in un quadro di informazioni che provengono dalla letteratura internazionale che per i motivi già esposti è relativamente discordante (18-32) circa la presenza di anomalie degli enzimi sierici nelle pazienti con anoressia nervosa, e praticamente inesistente per quanto riguarda le pazienti sottopeso con disturbi atipici del comportamento alimentare.

Consideriamo innanzitutto le pazienti con anoressia nervosa. Le stime presenti in letteratura sulla prevalenza di ipertransaminasemia sono molto variabili e arrivano a sfiorare anche il 30 % ( 27,28,32). Secondo i dati da noi raccolti valori anomali di alanina-aminotransferasi e aspartato-aminotransferasi si ritrovano invece con frequenza consistente ma inferiore, intorno al 10%, con incrementi contenuti entro 3-4 volte la norma; tale fenomeno è più evidente quando l' indice di massa corporea è  $<16,0 \text{ kg/m}^2$ . Le differenze rispetto ad alcuni dei precedenti lavori della letteratura potrebbero essere spiegate, fra l' altro, tenendo presente che nel nostro caso si tratta di pazienti ambulatoriali, con la conseguente esclusione di quei casi che necessitano del ricovero per le loro peggiori condizioni generali, e in cui probabilmente le anomalie biochimiche possono essere più frequenti (28). Un comportamento analogo a quello della transaminasi è stato osservato per la lattato deidrogenasi, che nel caso specifico può essere ritenuta anch' essa un indice di citolisi. Informazioni aggiuntive su questo enzima potrebbero essere ottenute dall' analisi dei differenti isoenzimi, che non è purtroppo disponibile per le nostre pazienti.

Per quanto riguarda gli enzimi normalmente ritenuti indici di colestasi, esiste una ben visibile dissociazione fra quanto osservato a carico della fosfatasi alcalina e della  $\gamma$ -glutamyl-transferasi. Precedenti lavori hanno evidenziato sia un aumento che una riduzione della fosfatasi alcalina (20,21,26,29-31). Nel nostro caso non esistono differenze significative in termini di mediane rispetto al gruppo controllo, ma emerge un' aumentata prevalenza di valori al di sotto delle norma (13,7% nelle pazienti con anoressia nervosa e sottopeso grave e 17,4% nelle pazienti con anoressia nervosa e sottopeso di medio grado). La spiegazione più immediata per tale fenomeno può essere cercata in una riduzione della produzione ossea dell' enzima secondaria alle alterazioni del metabolismo osseo e all' osteopenia, caratteristica comune nell' anoressia nervosa (36). Al contrario, in sostanziale accordo con precedenti dati della letteratura (20-22,29,31), la  $\gamma$ -glutamyl-transferasi tende ad essere più elevata che nel gruppo controllo a indicare, probabilmente, un grado modesto di colestasi.

Particolarmente interessanti sono risultate le indicazioni fornite sul comportamento della colinesterasi, un enzima sul cui comportamento nell' anoressia nervosa esiste una sola precedente segnalazione (22). In via preliminare, si può dire che la colinesterasi sembra particolarmente sensibile all' ipoalimentazione cronica; infatti in termini di mediane essa è significativamente ridotta in entrambi i gruppi di anoressiche, e la prevalenza di valori al di sotto della norma è intorno al 30% in ambedue i casi. Dai dati ottenuti si può proporre perciò la colinesterasi come un potenziale marcatore dello stato di nutrizione in tale tipo di patologia.



Come è noto, le pazienti affette da disturbi atipici sono un gruppo estremamente vario di patologie del comportamento alimentare su cui esistono pochissimi dati in termini di valutazione dello stato di nutrizione. La nostra attenzione è stata attirata dalle pazienti che appartengono a tale categoria e che risultano in sottopeso, a suggerire almeno la presenza di una condizione di ipoalimentazione più o meno protratta. In accordo con i risultati da noi ottenuti, esse mostrano significative anomalie degli enzimi sierici. Per quanto riguarda le transaminasi la prevalenza di valori anomali appare simile a quella che si osserva nell' anoressia nervosa, e addirittura superiore è quella di ipo-fosfatasi alcalina. Minore frequenza hanno le alterazioni della  $\gamma$ -glutamil-transferasi e della colinesterasi. Queste osservazioni suggeriscono che le pazienti affette da disturbi atipici del comportamento alimentare e sottopeso meritano un' attenzione pari alle pazienti affette da anoressia nervosa in termini di valutazione delle alterazioni nutrizionali e funzionali a carico dell' organismo.

Nel tentativo di meglio comprendere le relazioni fra stato di nutrizione e alterazione degli enzimi sierici, il protocollo sperimentale si è successivamente interessato dei rapporti fra alterazioni enzimatiche e composizione corporea. Questo studio al momento ha coinvolto 71 pazienti con anoressia nervosa, le cui caratteristiche generali sono riassunte nella Tabella 8.

Nella Figura 5 si osserva (come atteso) una riduzione sia della massa magra che della massa adiposa, determinata con la plicometria, che è progressiva in parallelo con la diminuzione dell' indice di massa corporea. La Tabella 9 riassume i risultati delle correlazioni lineari semplici degli enzimi sierici con le stime di composizione

corporea ottenute con la plicometria, e con taluni parametri bioimpedenzometrici. In particolare l' indice bioimpedenzometrico, strettamente correlato all' acqua corporea totale, e l' angolo di fase che è espressione della ripartizione dell' acqua fra compartimento cellulare e compartimento extracellulare. Tutte queste variabili nel complesso mostrano relazioni piuttosto deboli con gli enzimi sierici. L' unica eccezione è costituita dall' angolo di fase, che è strettamente correlato sia all' alanina-aminotransferasi che alla  $\gamma$ -glutamyl-transferasi, e tende ad essere correlato anche con la colinesterasi. Questa osservazione ha una potenziale rilevanza in termini di valutazione dello stato di nutrizione: un basso angolo di fase, infatti, può essere considerato indice di una ridotta massa cellulare o di un aumento dell' acqua extracellulare, alterazioni ambedue espressione di forme di malnutrizione più grave.

## Conclusioni

I disturbi del comportamento alimentare includono patologie dalle caratteristiche estremamente variabili, che presentano aspetti di malnutrizione che sono egualmente molto differenziati. Sono soprattutto le pazienti con disturbi del comportamento alimentare e sottopeso, a cominciare da quelle affette da anoressia nervosa, che sono a rischio maggiore di andare incontro ad alterazioni dello stato di nutrizione.

Alterazione dello stato di nutrizione vuol dire, come conseguenza finale, un peggioramento nelle funzioni fisiologiche dell' organismo, ma la valutazione di quest' ultimo aspetto non è sempre facile e nella pratica si deve spesso ricorrere a indici utili ma che presentano singolarmente un' accuratezza non sempre elevata. I dati esposti nella presente tesi tendono a valutare quanto avviene a carico di quegli enzimi sierici che comunemente sono ritenuti indici di funzionalità epatica. Rispetto ai lavori precedenti presenti in letteratura ci si è sforzati di utilizzare criteri molto chiari per l' identificazione dei gruppi sperimentali e di raggiungere per essi una numerosità significativa.

I risultati ottenuti hanno chiaramente indicato che le alterazioni enzimatiche sono abbastanza frequenti nelle pazienti con anoressia nervosa, e che interessano in modo diffuso sia i marcatori di citolisi che quelli di colestasi. In quest' ultimo caso, tuttavia, esiste una dissociazione fra aumento della  $\gamma$ -glutamyl-transferasi e riduzione della fosfatasi alcalina, quest' ultima probabilmente da imputare ad una riduzione della produzione ossea dell' enzima. Un' indicazione finora mai riportata in letteratura, che emerge dal nostro studio, è la frequente riduzione delle concentrazioni sieriche di

colinesterasi, che si propone dunque come un possibile marcatore della risposta della funzionalità epatica all' ipoalimentazione protratta.

Sono state anche valutate pazienti sottopeso con disturbi atipici del comportamento alimentare (DANAS), una categoria sul cui stato di nutrizione esistono in letteratura pochissime informazioni. Questa tesi sottolinea come esse presentino significative alterazioni degli enzimi sierici "epatici", che sono per molti versi simili (e talora anche più accentuate) di quelle che si osservano per l' anoressia nervosa. Si tratta quindi di pazienti che richiedono una particolare attenzione in termini di alterazioni dello stato di nutrizione e delle loro conseguenze in termini funzionali.

## **2. MORTALITA' A LUNGO TERMINE NELL'ANORESSIA NERVOSA: il risultato dopo 8 anni di follow-up e una revisione della più recente letteratura.**

### **INTRODUZIONE**

L'anoressia Nervosa è una malattia psichiatrica e clinico-nutrizionale caratterizzata da un elevato rischio di morte prematura. La letteratura , in particolare alcune reviews (37,38 ) mostrano una mortalità particolarmente elevata (5 - 6%) dopo un follow-up di 10 anni se si considera che si tratta di una popolazione giovane, prevalentemente femminile. Le cause di morte sono soprattutto: suicidio, complicanze da abuso di alcool o farmaci o conseguenze della malnutrizione marasmatica (37,39-42). Alcuni recenti studi hanno posto alcuni dubbi sulla gravità di tale condizione patologica, suggerendo una ridotta mortalità (43,44), ed anche la eventuale azione protettiva della malnutrizione nei confronti della mortalità per malattie cardiovascolari (43). Questi recenti risultati sconcertano e possono essere la conseguenza della selezione dei pazienti dato che specialmente in passato, la definizione di anoressia nervosa comprendeva un largo spettro di disturbi di diversa gravità. (45,46). D'altra parte dobbiamo riconoscere che oggi l'attenzione e le conoscenze su questa malattia sembrano migliorate, tanto da giungere prima alla diagnosi con maggiori possibilità di successo dell'intervento terapeutico specialistico.

Tuttavia una recente review nega che l'outcome dell' Anoressia Nervosa sia migliorato nella seconda metà del secolo scorso (47).

La malnutrizione dovuta a disturbi del comportamento alimentare è indubbiamente epidemica non solo tra gli adolescenti in senso stretto ma anche in età prepuberale e nei giovani adulti (48). Anche l'evoluzione clinica di tale malattia appare eterogenea: dalla guarigione ad una cronica persistenza di alcuni sintomi, o il peggioramento verso l'alcolismo – assente all'esordio della malattia-, fino alla morte improvvisa (49,50). I fattori predittivi dell'evoluzione clinica della malattia non sono molto chiari; sono stati successivamente chiamati in causa eterogenei fattori ambientali culturali e sociali (39, 49,50 ).

La valutazione della mortalità, da estendere al più alto numero di giovani pazienti femmine di culture differenti, rimane un obiettivo utile per tenere sotto controllo la gravità di tale malattia; lo studio dei fattori predittivi potrebbe essere utile per migliorare i protocolli di diagnosi e terapia.

L'obiettivo di tale studio è stato quello di valutare, per la prima volta nel Sud Italia, la mortalità a lungo termine in una popolazione di pazienti anoressiche femmine. Inoltre i tassi di mortalità per Anoressia Nervosa, ricavati dagli studi più recenti pubblicati in letteratura, sono stati anche ricalcolati in maniera comparativa.

## Soggetti e metodi

147 pazienti femmine con diagnosi di Anoressia Nervosa secondo I criteri del DSM IV(1), pervenute consecutivamente, dal gennaio 1994 al dicembre 1997 presso l'Ambulatorio per la Malnutrizione secondaria a Disturbi del Comportamento Alimentare, un servizio integrato tra i Dipartimenti Clinici di Medicina Interna e di Psichiatria dell' Università di Napoli "Federico II", sono state reclutate per uno studio di follow-up sul tasso di mortalità per tali disturbi. L'età media alla prima visita era di  $20.5 \pm 5.7$  (range 10 – 52) anni, l'IMC  $16.2 \pm 1.9$  ( range 10.8 - 20.0 ) Kg/m<sup>2</sup>. Per i pazienti minori di 18 anni, l'IMC è stato calcolato secondo le tabelle percentili di IMC (51). Sono state raccolte informazioni sui pazienti tramite interviste telefoniche o direttamente tra giugno e novembre 2003. 138 pazienti, il 94% della popolazione iniziale, sono stati ricontattati,; I rimanenti nove non sono stati intervistati perchè avevano cambiato casa o numero di telefono.

I nostri dati di questi 8 anni di follow-up sono stati confrontati con quelli di altri dieci studi sulla mortalità per AN pubblicati dal 1988.

Per armonizzare il più possibile questo confronto, il tasso di mortalità di ogni studio è stato valutato sulla base del numero di pazienti/anni di osservazione, come rapporto per 100 pazienti in 10 anni e come *standardized mortality ratio* (SMR).

## Risultati

La tabella 1 mostra gli 11 studi considerati, incluso il nostro, pubblicati negli ultimi 16 anni. I criteri diagnostici utilizzati per l'anoressia nervosa erano quelli di Russell's 1970 (52) e ICD 8 1986 (53) in due, DSM III R in quattro ( 39, 43, 50, 54 ) e DSM IV negli altre tre studi ( 49,55 e il nostro studio). Nei rimanenti due (44, 57 ), i criteri diagnostici utilizzati non erano riportati in maniera chiara. L'età media dei pazienti è disponibile in 8 degli 11 studi, la deviazione standard in 5 e il range di età solo in 2. La durata del follow-up va da 5 a 22 anni. Tutti gli studi insieme hanno reclutato 2240 pazienti, quasi tutte femmine, il campione più piccolo era di 51 pazienti nello studio di Wertz e al., il più grande di 853 pazienti nello studio di Moller Madsen e al. L'intero periodo di osservazione espresso come pazienti/anni corrisponde a 23419 pazienti/anni con un range di 270-6824 tra i vari studi. Il tasso di mortalità è stato calcolato come valore totale ma anche relativamente alla causa di morte: suicidio, malattie correlate e non correlate all'AN. Sono state registrati 123 casi di morte per decade di follow-up, che corrispondono ad un tasso di mortalità totale per decade di follow-up del 5,25%. Se consideriamo la mortalità dovuta a suicidio, a malattie correlate e non correlate all'AN era rispettivamente 1.20, 3.07 e 0.98 %. In conclusione da questa review, che include anche i risultati del nostro studio, il tasso di mortalità, corretto per le malattie non correlate, ed espresso per decade di follow-up risultava essere 4.27 %.

In uno studio condotto su una popolazione da noi assistita del Sud Italia abbiamo osservato un tasso di mortalità per suicidio più malattie correlate all'AN dell'1,82%.



Dopo 8 anni di follow-up, corrispondente a 1104 pazienti/anni; la gravità dei pazienti e l'adeguatezza della diagnosi sono state ampiamente discusse e accuratamente rivalutate in altra occasione (58).

E' stato inoltre calcolato lo *Standardized mortality ratio (SMR)* per la mortalità totale nella nostra popolazione e confrontato con gli altri studi ove disponibile. E' risultato essere 9,7, che rientra nel range dei valori di numerosi altri studi. .

La tabella 2 mette a confronto tassi di mortalità delle più recenti reviews o metanalisi con le medie dei dati riportati nella tabella 1 che corrispondono alle osservazioni cliniche pubblicate negli ultimi 16 anni. Il tasso di mortalità totale, nonostante le differenze metodologiche di valutazione, non appare molto differente tra i vari studi, variando dal 6% dello studio di Swartz e al. (1981) al 5,3% per decade in questa review (2004). Tuttavia il nostro studio corregge per malattie non correlate, così da concludere che la mortalità attesa per AN dovrebbe essere 4.27 % per decade di follow-up.

## Discussione

L'Anoressia Nervosa deve essere considerata una malattia psichiatrica e clinico-nutrizionale cronica, con un tasso di mortalità molto elevato, in particolar modo se consideriamo la sua tipica distribuzione demografica, cioè le giovani donne. Alcuni lavori recenti suggeriscono una riduzione della gravità della malattia (43,44 ), ma né questa review né le altre (37, 47, 58, 59) possono confermare questo trend. Tuttavia per la prima volta, il nostro studio, cerca di distinguere cause di morte dovute al suicidio o correlate all'AN da quelle non correlate all'AN. Questa distinzione, secondo noi, è appropriata se consideriamo la così lunga durata della malattia e degli studi di follow-up pubblicati. Dopo questa correzione la “vera” mortalità per AN dovrebbe essere di 4.27 % per decade di follow-up, un valore comunque ancora elevato!

Di fatto quasi tutti i lavori riguardano campioni di pazienti selezionati da centri specializzati, un possibile errore nella rappresentazione dell'intera popolazione di pazienti anoressici. Un altro limite potrebbe essere l'eterogeneità dei criteri diagnostici precedentemente utilizzati per la diagnosi, in confronto a quelli rigidi proposti dal DSM IV (1). Dobbiamo inoltre sottolineare che nella pratica clinica, date le specifiche caratteristiche della malattia, la maggior parte dei pazienti con AN si rivolge a centri qualificati che di fatto raccolgono tutta la casistica.

In conclusione anche tenendo conto di queste considerazioni e nonostante l'inevitabile errore di reclutamento, possiamo ragionevolmente ritenere che questa, come le altre reviews ( 47,58,59 ) e metanalisi (37), hanno sufficientemente

analizzato i dati attendibili sull'AN così come rappresentati nella popolazione generale.

Infine, grazie alla nostra esperienza di 8 anni di follow-up di 137 pazienti anoressiche, desideriamo commentare che è stato descritto per la prima volta un consistente campione di pazienti con AN, seguito per un lungo periodo di tempo, e attentamente reclutato in una regione del sud Europa. Inoltre abbiamo osservato un tasso di mortalità piuttosto basso: 2.7 % per decade, di cui 1.82 “ realmente correlato “ all' AN. La mortalità totale è stata inoltre valutata come Standardized Mortality Ratio in modo da fare un confronto con il numero di morti atteso nella popolazione di riferimento. Il valore di SMR risultato è in linea con gli altri studi che l'hanno calcolato.

Se ragionevolmente escludiamo errori nella diagnosi (57) dobbiamo considerare questo risultato anche come la conseguenza del nostro approccio integrato medico-psichiatrico sia nella fase diagnostica che terapeutica. Esso consiste in una fase diagnostica iniziale dove lo stato nutrizionale e psichiatrico sono valutati separatamente. Successivamente il protocollo diagnostico viene proposto individualmente e monitorato attraverso la consultazione continua tra le due branche (clinico-nutrizionistica e psichiatrica) del team.

In conclusione, anche dopo questa ultima review della letteratura, la mortalità dell'Anoressia Nervosa appare drammaticamente elevata.

Fino a quando non verranno definitivamente individuati i fattori predittivi dell'evoluzione clinica della malattia (39,49,50,60,61,62), deve essere suggerita una

diagnosi precoce e un approccio integrato medico-psichiatrico come strategia terapeutica di base per un così grave disturbo del comportamento alimentare.

### **3. CLASSIFICAZIONE DEI DCA: E' NECESSARIA LA REVISIONE DEI CRITERI DIAGNOSTICI?**

All'inizio di questo secolo, in piena era di globalizzazione, le malattie da malnutrizione, sia per eccesso che per difetto, rappresentano una vera e propria emergenza sanitaria nei paesi industrializzati, ma anche in via di sviluppo (63). Considerando l'ampio spettro di patologie - obesità, grave malnutrizione e disturbi del comportamento alimentare – e l'impatto che queste rappresentano in termini di salute pubblica, è auspicabile tra l'altro una ottimale definizione e classificazione delle stesse al fine di prevenire e realizzare la migliore terapia possibile.

Per quanto riguarda i disturbi del comportamento alimentare (DCA), di cui ci occuperemo ora, essi sono attualmente classificati sia nell'ICD-10, edito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che nel DSM-IV, il cui utilizzo è di gran lunga più diffuso, edito dall'Associazione Americana di Psichiatria (1). Il DSM-IV distingue tre principali patologie: Anoressia nervosa - AN, Bulimia nervosa - BN, disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati – DANAS. In particolare la categoria DANAS comprende un insieme di condizioni, anche piuttosto differenti fra loro, la cui storia naturale non è ancora totalmente definita (64). Ci si chiede ancora se si tratta di sindromi iniziali e/o parziali delle altre più gravi patologie o piuttosto di un gruppo differente ed autonomo di disturbi.

I Disturbi del Comportamento alimentare presentano una eziopatogenesi multifattoriale: generalmente vengono distinti fattori predisponenti, precipitanti e

perpetuanti e, nell'ambito di quelli predisponenti si distinguono quelli individuali, familiari e ambientali o socio-culturali (65). Tra i fattori biologici predisponenti individuali grande interesse ha suscitato il ruolo della 5 idrossi-triptamina nella regolazione del sistema serotoninergico (66). Sono stati anche effettuati alcuni studi genetici nei quali sono stati identificati due geni di una regione sul braccio corto del cromosoma 1 che potrebbero contribuire al rischio di sviluppare anoressia nervosa (67,68). Confrontando pazienti con anoressia ed individui di controllo, gli autori hanno individuato un'associazione statisticamente significativa fra polimorfismi di sequenza in questi due geni e la presenza di malattia, con un aumento del rischio di sviluppare l'anoressia nervosa negli individui che presentavano specifici alleli. Inoltre, analizzando polimorfismi di sequenza in campioni di DNA provenienti da famiglie con casi di anoressia e altri disturbi alimentari, si è potuto osservare che due geni (HTR1D, che codifica per il recettore 1D della serotonina, e OPRD1, che codifica per il recettore oppioide delta) mostrano un'associazione statisticamente significativa con la malattia.

Nel 2004 Steiger ha pubblicato un interessante lavoro che valuta le alterazioni dell'attività serotoninergica in pazienti con DCA (66). E' noto che incrementi dei livelli di 5-HT riducono l'assunzione di cibo; al contrario la riduzione scatena episodi di binge eating (abbuffate compulsive). Steiger ha inoltre collegato i livelli sierici di 5-HT con alcuni tratti di personalità dimostrando che la riduzione dell'attività serotoninergica si associa a maggiore impulsività e a tratti borderline di personalità. L'attività della 5-HT è inoltre positivamente correlata a tratti di personalità quali

perfezionismo, ansia, ossessività ed esasperato autocontrollo. In altre parole un'alterazione del sistema serotoninergico per riduzione o iperattività, può rispettivamente facilitare un comportamento bulimico o anoressico. Steiger inoltre dimostra come stress traumatici verificatisi in età precoce (violenze fisiche e sessuali durante l'infanzia) comportano una riduzione della 5-HT in età adulta; alcuni di questi soggetti sviluppano poi un DCA di tipo bulimico.

In conclusione i livelli cerebrali di 5-HT, influenzati anche da traumi infantili e da predisposizione genetica, possono contribuire allo sviluppo ed al mantenimento di un DCA in età adulta.

Herebrand afferma che “una migliore integrazione di ipotesi derivanti dalla biologia dovrebbe essere aggiunta alla nosografia ed alla sintomatologia dell'AN”, riferendosi proprio alla utilità di maggiori conoscenze dei fattori genetici e neuroendocrini, che, come si è visto, sembrano avere un ruolo non trascurabile nell'eziopatogenesi dei DCA (69).

Considerando l'ampio spettro di patologie - obesità, grave malnutrizione e disturbi del comportamento alimentare – e l'impatto che esse rappresentano in termini di salute pubblica, è auspicabile tra l'altro una ottimale definizione e classificazione delle stesse al fine di prevenire e realizzare la migliore terapia possibile. Altro aspetto attualmente sotto osservazione è la notevole rigidità adottata per alcuni criteri come ad esempio la frequenza degli episodi “binge” (o alimentazione compulsiva) per quanto concerne la diagnosi di BN o la durata dell'amenorrea per l'AN. Come va considerata, ad esempio, un'amenorrea di due mesi?

Risulta insufficiente l' inserimento della sola amenorrea, oltre al sottopeso identificato con un valore di  $IMC < 18.5 \text{ Kg/m}^2$ , come unico criterio clinico nutrizionale diagnostico dell'AN, dimenticando numerosi altri segni clinici (bradicardia, ipotensione, ipotermia ecc). Tra l'altro l'amenorrea è collegata a svariati fattori patogenetici psicologici ed organici, come ad esempio la riduzione dei livelli sierici di leptina, a sua volta dipendente da tanti altri fattori. (70)

Inoltre nella classificazione del DSM IV vengono considerate insieme patologie a diverso impatto epidemiologico e soprattutto con storie assai diverse. Per quanto riguarda in particolare l'AN va ricordato che, anche se la prima descrizione risale a Trattati romani di Medicina, già alla fine del 1600 l'inglese Morton identifica una condizione di “cachessia neurogena” da differenziare da altre forme, come diremmo oggi, di estrema malnutrizione da cause organiche. Segue poi la completa descrizione clinica di Gull e Lasegue della fine del XIX secolo, perché l'AN dopo altri decenni potesse essere definitivamente considerata una patologia psichiatrica (71). A questo punto ci si chiede quanto sia corretto considerare in un'unica classificazione l' AN e i DANAS nella cui genesi è lecito sospettare un importante ruolo patogenetico di fattori ambientali e socio-culturali molto più recenti nella storia dell'umanità. In realtà i DANAS sono stati riconosciuti solo a partire dagli anni '50 in poi , mentre la “vera” AN è stata descritta, come si è detto almeno alcuni secoli prima.

Ma la critica maggiore alla classificazione del DSM-IV è rappresentata dal fatto che essa riporta un semplice elenco di “segni”. E' noto che in medicina i segni e/o i sintomi richiedono una adeguata interpretazione perché si possa effettuare una



diagnosi corretta. Nel DSM-IV non si fa affatto riferimento alla diagnosi differenziale, in primo luogo con altre patologie psichiatriche ma anche con patologie “internistiche”. E’ esperienza comune che in numerose patologie (depressione maggiore, sindromi fobico-ossessive, disturbo da attacchi di panico ecc.) il comportamento è sostanzialmente sovrapponibile a quello dell’AN come, d’altra parte, può rendersi indispensabile una diagnosi differenziale con patologie d’organo come celiachia e diabete tipo1. Vi sono altri pazienti poi nei quali l’incapacità ad alimentarsi in maniera soddisfacente può essere secondaria a varie patologie “internistiche”, dalla disfagia, o meglio pseudo-disfagia, alle intolleranze alimentari. In particolare questi pazienti non riferiscono mai i due criteri fondamentali del DSM IV: la paura di ingrassare e la negazione dell’emaciazione, che anzi viene utilizzata a sostegno dell’ipotesi di diagnosi “organica” di malattia. Inoltre il DSM-IV non fa alcun cenno a forme “emergenti” di DCA quali ortoressia, o eliminazione dalla dieta di tutti quegli alimenti considerati dannosi per la salute (è tipica la paura del morbo della mucca pazza), e/o vegetarianismo esasperato.

I DCA vengono anche rappresentati come un continuum: è possibile il passaggio da AN a BN, in genere non il contrario. Non risulta ancora ben chiaro se le patologie restrittive del CA che evolvono in BN siano davvero forme di AN oppure di DANAS a prevalente espressione restrittiva od altro ancora. E’ poco chiaro infine se i DANAS tendono ad evolvere in altre forme o a rimanere disturbi autonomi. In presenza di queste incertezze diagnostiche può essere quindi interessante identificare all’interno della categoria dei DANAS soggetti che presentino “tratti di personalità” differenti, il

cui riconoscimento può rappresentare un utile strumento non solo a fini di nosografia, ma anche per la valutazione prognostica ed, ovviamente, terapeutica. E' altresì comprensibile che il DSM IV, che rappresenta uno strumento sistematico per la classificazione di moltissime patologie psichiatriche, non debba affrontare il complesso capitolo della diagnosi specialistica. Potrebbe pertanto essere auspicabile nel caso di DCA, l'inserimento di "Linee Guida" per la valutazione di alcuni tratti di personalità, che, a rigor di logica, rientrano nella migliore definizione clinica di pazienti con DCA .

In particolare di recente è stato pubblicato un lavoro (72) in cui vengono considerati i cinque modelli di personalità – struttura nevrotica/ *neuroticism*, estroversione/ *extroversion*, disponibilità/ *openness to experience*, bisognoso di consenso/ *agreeableness*, consapevolezza di sé/ *conscientiousness* – in relazione all'AN sia di tipo restrittivo che di tipo bulimico.

Lo studio dimostra che sia nell' AN-R che nell' AN-B sono presenti importanti disordini psicologici ed instabilità emotiva; Considerando i 5 fattori gli autori concludono che l'AN-R presenta alti livelli di "conscientiousness" e "Agreeableness" rispetto alla AN-BP e che il livello di "Neuroticism" è simile in AN-R e in AN-BP ma maggiore che nei controlli. Inoltre i pazienti AN-BP sono più impulsivi rispetto a quelli AN-R, i quali risultano essere più autocontrollati, conformisti ed ossessivi. Gli autori concludono che il trattamento dell'AN non dovrebbe essere limitato ai disordini alimentari e cognitivi ma occorre valutare anche un intervento sulla personalità.

Le varie proposte, soprattutto la ricerca di migliorare le griglie diagnostiche esprimono, di fatto, l'esigenza degli operatori di avere strumenti "facili ed esaurienti", disponibili non solo agli specialisti, ma anche a tutti coloro che non di rado vengono per primi a contatto con questi pazienti come pediatri, medici di base, ginecologi, ecc. E' noto, infatti, che la prognosi dei DCA è anche funzione della durata di malattia. Per tale ragione una diagnosi precoce è quanto mai opportuna. Emerge anche la necessità di una valutazione diagnostica più accurata perché è possibile che il quadro clinico prognostico venga influenzato sia da fattori genetici che da eventi precoci della vita capaci di influenzare la biochimica neuronale e quindi facilitare comportamenti patologici anche a distanza di anni, in età adulta. Queste nuove esigenze di migliorare e specificare la definizione diagnostica dei DCA è molto verosimilmente da associare anche all'aumentata incidenza e prevalenza di tali patologie.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, 1994. Washington D.C., American Psychiatric Association, 1994.
- 2 Fairburn CG, Harrison PJ. Eating Disorders. *Lancet* 2003; 361: 407-416.
- 3 Hetherington MM. Eating disorders: diagnosis, etiology, and prevention. *Nutrition* 2000; 16: 547-551.
- 4 De Filippo E, Covino A, Silvestri E, Contaldo F. Disturbi del Comportamento Alimentare -Terapia dietetica. Napoli, Idelson-Gnocchi 2001, p. 111.
- 5 American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Eating Disorders (revision). *American Journal of Psychiatry* 2000, 157: (Suppl to n. 1):1-38.
- 6 Athey J. Medical complications of anorexia nervosa. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2003;10:110-115.
- 7 Cuzzolaro M. Epidemiology of eating disorders. In: Primary and secondary eating disorders, Ferrari E, Brambilla F, Solerte SB, eds. Pergamon Press, Oxford 1993, 78.
- 8 Torun B, Chew F. Protein-energy malnutrition. In: Modern nutrition in health and disease, Shils M.E., Olson J.A., Shike M., Eds., Lea & Febiger, 950-976, 1994.
- 9 Scalfi L, Marra M, De Filippo E, Caso G, Pasanisi F, Contaldo F. The

- prediction of basal metabolic rate in female patients with anorexia nervosa. *International Journal of Obesity* 2001; 25: 359-364.
- 10 Marra M , Polito A, De Filippo E, Cuzzolaro M, Ciarapica D, Contaldo F, Scalfi L. Are the general equations to predict BMR applicable to patients with anorexia nervosa ? *Eating and weight Disorders* 2002; 7: 53-59.
  - 11 Moukaddem M, Boulier A, Apfelbaum M, Rigaud D. Increase in diet-induced thermogenesis at the start of refeeding in severely malnourished anorexia nervosa patients. *American Journal of Clinical Nutrition* 66, 133-140, 1997.
  - 12 Henry CJK. Body mass index and the limits of human survival. *European Journal of Clinical Nutrition* 1990; 44: 329-335.
  - 13 Scalfi L. Body composition and energy expenditure in anorexia nervosa. In: *Advancements in diagnosis and treatment of anorexia, bulimia and obesity. 2<sup>nd</sup> International Rome-Symposium on Eating Disorders. Rome: Proceeding book, 1994, 483.*
  - 14 Scalfi L, Polito A, Bianchi L, Marra M, Caldara A, Nicoloi E, Contaldo F. Body composition changes in patientes with anorexia nervosa. *European Journal of Clinical Nutrition* 2002; 56: 15-20.
  - 15 Zamboni M, Armellini F, Turcato E, Todisco P, Gallagher D, Dalle Grave R, Heymsfield S, Bosello O. Body fat distribution before and after weight gain in anorexia nervosa. *International Journal of Obesity* 1997; 21: 33-36.
  - 16 Scalfi L, Bedogni G, Marra M, di Biase G, Caldara A, Severi S, Contaldo F, Battistini N. The prediction of total body water from bioelectrical impedance in

- patients with anorexia nervosa. *British Journal of Nutrition* 1997; 78, 357-365.
- 17 Connan F, Lightman S and Treasure J. Biochemical and endocrine complications. *European Eating Disorders Rev* 2000; 8:144-157.
  - 18 Robinson PH. The gastrointestinal tract in eating disorders. *European Eating Disorders Rev* 2000; 8:88-97.
  - 19 Chial HJ, McAlpine DE, Camilleri M. Anorexia nervosa: Manifestation and management for the gastroenterologist. *The American Journal of Gastroenterology* 2002; No 2: 255-269.
  - 20 Milner MR, Mcanarney ER, and Klish WJ. Metabolic abnormalities in adolescent patients with anorexia nervosa. *Journal of Adolescent Health Care* 1985; 6; 191-195.
  - 21 Mira M, Stewart PM, Vizzard J, Abraham S. Biochemical abnormalities in anorexia nervosa and bulimia. *Annual of Clinical Biochemistry* 1987; 24: 29-35.
  - 22 Umeki S. Biochemical abnormalities of the serum in anorexia nervosa. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1988; 176: 503-506.
  - 23 Shur E, Alloway R, Obrecht R and Russell GFM. Physical complications in anorexia nervosa haematological and neuromuscular changes in 12 patients. *British Journal of Psychiatry* 1988; 153: 72-75.
  - 24 Kumano H, Kuboki T, Tawara R, Sasaki T, Nomura S, Suematsu H, Ogata E.

- Interrelationship between serum muscle enzymes and low T3 in anorexia nervosa. *Endocrinol Jpn* 1990; 37: 583-9.
- 25 Bentsdal OH, Froland SS, Djøseland O. Alterations in serum cortisol, CD4+/CD8+ lymphocyte sub-population ratio and T cell mediated suppression of immune responses in the malnutrition of anorexia nervosa. *Clinical Nutrition* 1991; 10: 167-172.
  - 26 Varela P, Marcos A, Navarro MP. Zinc status anorexia nervosa. *Annual Nutrition Metab* 1992; 36: 197-202.
  - 27 Sherman P, Leslie K, Goldberg E, Rybczynski J, Louis P. Hypercarotenemia and transaminitis in female adolescents with eating disorders: a prospective, controlled study. *Journal of Adolescent Health* 1994; 15: 205-209.
  - 28 Ozawa Y, Shimizu T and Shishiba Y. Elevation of serum aminotransferase as a sign of multiorgan-disorders in severely emaciated anorexia nervosa. *Internal Medicine* 37: 32-39, 1998.
  - 29 Mickley D, Greenfield D, Quinlan DM, Roloff P, Zwas F. Abnormal liver enzymes in outpatients with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders* 1996; 20: 325-329.
  - 30 Soyka LA, Grinspon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klibanski A. The effect of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescent. *Osteoporosis International* 1999; 10: 480-6.
  - 31 McLoughlin DM., Wassif WS, Morton J, Spargo E, Peters TJ and Russell

- GFM. Metabolic abnormalities associated with skeletal myopathy in severe anorexia nervosa. *Nutrition* 2000; 16: 192-196.
- 32 Milazzo D, Di Pascoli L, Zola E, Lion A, Nardi M, Boffo G, Zago R, Francini F, Caregaro L. Liver involvement in anorexia nervosa. *Clinical Nutrition* 2003 Aug; 22 (S1): S55.
- 33 Report of a WHO Consultation on Obesity. Preventing and managing the global epidemic. WHO, Geneva, 1998.
- 34 Ferro-Luzzi A, Sette S, Franklin M, James WP. A simplified approach of assessing adult chronic energy deficiency. *European Journal of Clinical Nutrition* 1992; 46: 173-86.
- 35 Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *British Journal of Nutrition* 1974; 32: 77-96.
- 36 de la Piedra C, Calero JA, Traba ML, Asensio MD, Argente J and Muñoz. MT. Urinary  $\alpha$  and  $\beta$  C-Telopeptides of Collagen I: Clinical Implications in Bone Remodeling in patients with anorexia nervosa. *Osteoporosis International* 1999; 10: 480-486.
- 37 Sullivan P.F., Mortality of anorexia nervosa, *Am. J. Psychiatry* 1995, 152, 1073-74
- 38 Nielsen S., Epidemiology and mortality of eating disorders, *Psychiat. Clin. N.*



Am. 2001, 24,201-214

- 39 Keel P.K., Dorer D.J., Eddy K.T., Franko D., Charaton D.L., Herzog D.B.,  
Predictors of mortality in Eating Disorders, Arch.Gen. Psychiatry 2003,60,  
179-83
- 40 Herzog D.B.,Grenwood D.N., Dorer D.J., et al., Mortality in eating disorders: a  
descriptive study, Int. J. Eat. Disord. 2000, 28, 20-26
- 41 Nielsen S., Moller-Madsen S., Isager T., Jorgensen J., Pagsberg K., Theander  
S., Standardized mortality in eating disorders – quantitative summary of  
previously published and new evidence, J. Psychosom. Res. 1998, 44, 413-43
- 42 Emborg C., Mortality and causes of death in eating disorders in Denmark 1970  
– 1993: a case register study, Int. J. Eat. Disord.,1999, 25, 243-251
- 43 Korndorfer S.R., Lucas A.R.,Sunan V.J., Crowson C.S., Krahn L.E., Melton  
J.M., Long term survival of patients with anorexia nervosa: a population based  
study in Rochester, Minn., Mayo Clin. Proc., 2003, 78, 278-84
- 44 Wentz E., Gillberg C., Gillberg I.C.,Restam M., Ten-year follow-up of  
adolescent onset anorexia nervosa: psychiatric disorders and overall

- functioning scales, J. Chil. Psychol. Psychiatry Allied Discip., 2001,42,613-22
- 45 Sullivan P.F., Discrepant results regarding long-term survival of patients with Anorexia Nervosa?  
Mayo Clin. Proc., 2003,78, 273-74
- 46 Palmer R.L., Death in anorexia nervosa, Lancet, 2003, 361, 1490
- 47 Steinhausen H.C., The outcome of Anorexia Nervosa in the 20<sup>th</sup> Century, Am. J. Psychiatry, 2002,  
159, 8, 1284-9
- 48 Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. Int J Eat Disord. 2003 Dec;34(4):383-96
- 49 Zipfel S., Lowe B., Reas D.L., Deter H.C., Herzog W., Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from 21-year follow-up study, Lancet, 2000, 355, 721-23
- 50 Ben Tovin D.I., Walker K., Gilchrist P., Freeman R., Kalucy R., Esterman A., Outcome in patients with eating disorders: a 5-year study, lancet, 2001, 357, 1254-57
- 51 Società Italiana di Nutrizione Umana. : L.A.R.N. Revision 1996, EDRA Medical Publishing & New Media, 40

- 52 Patton G.C., Mortality in eating disorders, *Psychological Medicine*, 1988, 18, 947-51
- 53 Moller-Madsen S., Nystrup J., Nielsen S., Mortality in anorexia nervosa in Denmark during the period 1970-1987, *Acta Psychiatr.Scand.*, 1996, 94, 454-59
- 54 Eckert E.D., Halmi K.A., Marchi P., Grove W., and Crosby R., Ten year follow-up of anorexia nervosa: clinical course and outcome, *Psychological Medicine*, 1995, 25, 143-56
- 55 Fichter M.M. and Quadflieg N., Six-year course and outcome of anorexia nervosa, *Int. J. Eat. Disord.*, 1999, 26, 359-85
- 56 Crow S., Proulx B., Thuras P., Mortality from eating disorders – a 5- to 10- year record linkage study, *Int. J. Eat. Disord.*, 1999, 26, 97-10
- 57 De Filippo E., Signorini A., Bracale R., Pasanisi F., Contaldo F., Hospital admission and mortality rate in anorexia nervosa: experience from an integrated medical-psychiatric outpatient treatment, *Eat. Weight Dis.*, 2000, 5, 211-16

- 58 Neumarker K.J., Mortality and sudden death in Anorexia Nervosa, *Int. J. Eat. Disord.*, 1997, 21, 205-212
- 59 Schwartz D.M., Thompson M.G., Do anorectics get well? Current research and future needs, *Am. J. Psychiatry*, 1981, 138,3, 319-23
- 60 Tanaka H., Kiriike N., Nagata T., Riku K., Outcome of severe anorexia nervosa patients receiving inpatient treatment in Japan: An 8-year follow-up study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;55(4):389-96.
- 61 Lee S, Chan YY, Hsu LK. The intermediate-term outcome of Chinese patients with anorexia nervosa in Hong Kong. *Am J Psychiatry.* 2003 May;160(5):967-72.
- 62 Ratnasuriya RH, Eisler I, Szmukler GI, Russell GF. Anorexia nervosa: outcome and prognostic factors after 20 years. *Br J Psychiatry.* 1991 Apr;158:495-502
- 63 Hedley A.A., Ogden C.L., Johnson C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., Flegal K.M. (2004). Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA*, June 16-29;291(23), 2847-2850
- 64 Andersen A. E., Bowers W. A., Watson T. (2001). A slimming program for eating disorders not otherwise specified. Reconceptualizing a confusing, residual diagnostic category. *Psychiatric Clinic of North America*, 24 (2): 271-

80.

- 65 Garner DM. Pathogenesis of anorexia nervosa. 1993 *Lancet*; 341: 1631-1635.
- 66 Steiger H Eating Disorders and serotonin connection: state, trait and developmental effects 2004. *Rev Psychiatr Neurosci* 29. (1): 20-29
- 67 Grice D.E. , Halmi K. A., Fichter M.M., Strober M., Woodside D.B., Treasure J.&T., Kaplan A.S., Magistretti P.J., Goldman D., Bulik C. M., Kaye W.H. and Berrettini W.H.  
Evidence for a susceptibility gene for Anorexia Nervosa on chromosome 1.  
2002 *Am J Hum Genet* 70: 787-92
- 68 Gorwood P., Kipman A., Foulon C. The human genetics of Anorexia Nervosa.  
2003 *European Journal of Pharmacology* 480:163-70
- 69 J. Hebebrand, R. Casper, J. Treasure, and U. Schweiger. The need to revise the diagnostic criteria for anorexia nervosa 2004 *J Neural Transm* 111: 827–840
- 70 Watson T. L., Andersen A.E. A critical examination of the amenorrhea and weight criteria for diagnosing anorexia nervosa . 2003 *Acta Psychiatr Scand* 108: 175-82

- 71 E. Franzoni, P. Gualandi, G. Pellegrini I disturbi del comportamento alimentare. *Caleidoscopio Italiano* 2004. 181 (allegato)
- 72 E. Bollen, F.L. Wojciechowski: Anorexia Nervosa Subtypes and the Big Five Personality Factors. 2004 *Eur Eat Dis Rev* 12, 117-121;

## Tabella 1

Caratteristiche generali dei gruppi sperimentali: pazienti sottopeso con disturbi del comportamento alimentare e giovani donne o adolescenti normoalimentate (Controlli).

		<b>AN-SG</b> (n 51)	<b>AN-SM</b> (n 46)	<b>DANAS</b> (n 66)	<b>Controlli</b> (n 56)
		media $\pm$ DS	media $\pm$ DS	media $\pm$ DS	media $\pm$ DS
<b>Età</b>	anni	23,8 $\pm$ 5,2	22,9 $\pm$ 5,8	23,2 $\pm$ 4,1	23,2 $\pm$ 5,2
<b>Altezza</b>	cm	161,2 $\pm$ 6,3	160,3 $\pm$ 5,8	162,1 $\pm$ 5,9	162,9 $\pm$ 6,0
<b>Peso</b>	kg	38,0 $\pm$ 4,0*	43,2 $\pm$ 3,1*	46,7 $\pm$ 3,8*	57,0 $\pm$ 7,3
<b>IMC</b>	kg/m <sup>2</sup>	14,6 $\pm$ 1,1*	16,8 $\pm$ 0,4*	17,7 $\pm$ 0,7*	21,4 $\pm$ 2,0

\*  $p < 0,001$  vs. gruppo controllo

*DS* = deviazione standard

*IMC* = indice di massa corporea (  $\text{peso}/\text{altezza}^2$  )

*AN-SG* = anoressia nervosa con sottopeso grave

*AN-SM* = anoressia nervosa con sottopeso di grado medio

*DANAS* = disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati

## Tabella 2

Concentrazioni sieriche di alcuni enzimi (U/L) di pertinenza epatica in pazienti sottopeso con disturbi del comportamento alimentare e in giovani donne o adolescenti normoalimentate (Controlli).

	<b>AN-SG</b> (n 51)			<b>AN-SM</b> (n 46)			<b>DANAS</b> (n 66)			<b>Controlli</b> (n 56)		
	mediana	pct 10	pct 90	mediana	pct 10	pct 90	mediana	pct 10	pct 90	mediana	pct 10	pct 90
<b>ALT</b>	21*	11	45	17	11	39	18*	10	52	15	10	34
<b>AST</b>	22^	14	46	18	14	31	21*	15	37	19	14	26
<b>LDH</b>	318^	262	428	324*	249	411	305*	238	381	284	242	369
<b>ALP</b>	122	55	219	116	62	166	120	87	184	130	93	212
<b>GGT</b>	15^	10	44	13	8	20	14*	10	21	12	9	19
<b>CHE</b>	6900^	4766	9358	6793^	5228	8635	7583*	5467	9805	8229	6272	10998

\*  $p < 0,05$  e ^  $p < 0,001$  vs. gruppo controllo

*pct 10 = 10° percentile e pct 90 = 90° percentile*

*AN-SG = Anoressia Nervosa con sottopeso grave*

*AN-SM = Anoressia Nervosa con sottopeso di medio grado*

*DANAS = disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati*

*ALT = alanina-aminotransferasi*

*AST = aspartato-aminotransferasi*

*LDH = lattato deidrogenasi*

*ALP = fosfatasi alcalina*

*GGT =  $\gamma$ -glutamil-transferasi*

*CHE = colinesterasi*



### Tabella 3 (a)

Reciproche correlazioni lineari semplici fra differenti enzimi sierici di pertinenza epatica (U/L) in pazienti con anoressia nervosa (AN) e pazienti sottopeso con disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati (DANAS).

#### Pazienti con AN (n 97)

		ALT	AST	LDH	ALP	GGT	CHE
ALT	<b>r</b>		<b>0,76</b>	<b>0,44</b>	<b>0,03</b>	<b>0,54</b>	<b>-0,28</b>
	<b>p</b>		<i>0,000</i>	<i>0,000</i>	<i>0,767</i>	<i>0,000</i>	<i>0,005</i>
AST	<b>r</b>	<b>0,76</b>		<b>0,54</b>	<b>0,22</b>	<b>0,50</b>	<b>-0,11</b>
	<b>p</b>	<i>0,000</i>		<i>0,000</i>	<i>0,030</i>	<i>0,000</i>	<i>0,286</i>
LDH	<b>r</b>	<b>0,44</b>	<b>0,54</b>		<b>0,03</b>	<b>0,33</b>	<b>-0,18</b>
	<b>p</b>	<i>0,000</i>	<i>0,000</i>		<i>0,800</i>	<i>0,001</i>	<i>0,074</i>
ALP	<b>r</b>	<b>0,03</b>	<b>0,22</b>	<b>0,03</b>		<b>0,22</b>	<b>0,24</b>
	<b>p</b>	<i>0,767</i>	<i>0,030</i>	<i>0,800</i>		<i>0,032</i>	<i>0,018</i>
GGT	<b>r</b>	<b>0,54</b>	<b>0,50</b>	<b>0,33</b>	<b>0,22</b>		<b>0,11</b>
	<b>p</b>	<i>0,000</i>	<i>0,000</i>	<i>0,001</i>	<i>0,032</i>		<i>0,278</i>
CHE	<b>r</b>	<b>-0,28</b>	<b>0,11</b>	<b>-0,18</b>	<b>0,24</b>	<b>0,11</b>	
	<b>p</b>	<i>0,005</i>	<i>0,286</i>	<i>0,074</i>	<i>0,018</i>	<i>0,278</i>	

#### Pazienti con DANAS (n 66)

		ALT	AST	LDH	ALP	GGT	CHE
ALT	<b>r</b>		<b>0,87</b>	<b>0,39</b>	<b>0,08</b>	<b>0,52</b>	<b>-0,18</b>
	<b>p</b>		<i>0,000</i>	<i>0,001</i>	<i>0,535</i>	<i>0,000</i>	<i>0,156</i>
AST	<b>r</b>	<b>0,87</b>		<b>0,58</b>	<b>0,13</b>	<b>0,42</b>	<b>0,07</b>
	<b>p</b>	<i>0,000</i>		<i>0,000</i>	<i>0,308</i>	<i>0,000</i>	<i>0,569</i>
LDH	<b>r</b>	<b>0,39</b>	<b>0,58</b>		<b>0,24</b>	<b>0,28</b>	<b>0,02</b>
	<b>p</b>	<i>0,001</i>	<i>0,000</i>		<i>0,050</i>	<i>0,022</i>	<i>0,893</i>
ALP	<b>r</b>	<b>0,08</b>	<b>0,13</b>	<b>0,24</b>		<b>-0,03</b>	<b>0,12</b>
	<b>p</b>	<i>0,535</i>	<i>0,308</i>	<i>0,050</i>		<i>0,816</i>	<i>0,357</i>
GGT	<b>r</b>	<b>0,52</b>	<b>0,42</b>	<b>0,28</b>	<b>-0,03</b>		<b>-0,22</b>
	<b>p</b>	<i>0,000</i>	<i>0,000</i>	<i>0,022</i>	<i>0,816</i>		<i>0,076</i>
CHE	<b>r</b>	<b>-0,18</b>	<b>0,07</b>	<b>0,02</b>	<b>0,12</b>	<b>-0,22</b>	
	<b>p</b>	<i>0,156</i>	<i>0,569</i>	<i>0,893</i>	<i>0,357</i>	<i>0,893</i>	

*r* = Coefficiente di correlazione lineare semplice secondo Pearson

### Tabella 3 (b)

Reciproche correlazioni lineari semplici fra differenti enzimi sierici di pertinenza epatica (U/L) in giovani donne o adolescenti normoalimentate (Controlli).

**Controlli (n 56)**

		<b>ALT</b>	<b>AST</b>	<b>LDH</b>	<b>ALP</b>	<b>GGT</b>	<b>CHE</b>
<b>ALT</b>	<b>r</b>		<b>0,72</b>	<b>0,33</b>	<b>0,11</b>	<b>0,46</b>	<b>-0,14</b>
	<b>p</b>		0,000	0,013	0,429	0,000	0,313
<b>AST</b>	<b>r</b>	<b>0,72</b>		<b>0,60</b>	<b>0,27</b>	<b>0,39</b>	<b>0,06</b>
	<b>p</b>	0,000		0,000	0,047	0,002	0,660
<b>LDH</b>	<b>r</b>	<b>0,33</b>	<b>0,60</b>		<b>-0,03</b>	<b>0,21</b>	<b>0,20</b>
	<b>p</b>	0,013	0,000		0,810	0,115	0,132
<b>ALP</b>	<b>r</b>	<b>0,11</b>	<b>0,26</b>	<b>-0,03</b>		<b>0,22</b>	<b>0,09</b>
	<b>p</b>	0,429	0,047	0,810		0,106	0,511
<b>GGT</b>	<b>r</b>	<b>0,46</b>	<b>0,39</b>	<b>0,21</b>	<b>0,22</b>		<b>0,09</b>
	<b>p</b>	0,000	0,002	0,115	0,106		0,492
<b>CHE</b>	<b>r</b>	<b>-0,14</b>	<b>0,06</b>	<b>0,20</b>	<b>0,09</b>	<b>0,09</b>	
	<b>p</b>	0,313	0,660	0,132	0,511	0,492	

*r* = Coefficiente di correlazione lineare semplice secondo Pearson  
 ALT = alanina-aminotransferasi  
 AST = aspartato-aaminotransferasi  
 ALP = fosfatasi alcalina  
 GGT =  $\gamma$ -glutamil-transferasi  
 LDH = lattato deidrogenasi  
 CHE = colinesterasi

## Tabella 4

Correlazioni lineari semplici fra differenti enzimi sierici di pertinenza epatica (U/L) e caratteristiche individuali in pazienti con anoressia nervosa.

		Età (anni)	Altezza (cm)	Peso (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
<b>ALT</b>	<b>r</b>	<b>0,05</b>	<b>-0,00</b>	<b>-0,25</b>	<b>-0,31</b>
	<i>p</i>	<i>0,610</i>	<i>0,980</i>	<i>0,014</i>	<i>0,002</i>
<b>AST</b>	<b>r</b>	<b>0,23</b>	<b>0,10</b>	<b>-0,23</b>	<b>-0,38</b>
	<i>p</i>	<i>0,022</i>	<i>0,310</i>	<i>0,023</i>	<i>0,000</i>
<b>LDH</b>	<b>r</b>	<b>0,12</b>	<b>0,15</b>	<b>-0,06</b>	<b>-0,20</b>
	<i>p</i>	<i>0,253</i>	<i>0,151</i>	<i>0,545</i>	<i>0,050</i>
<b>ALP</b>	<b>r</b>	<b>0,09</b>	<b>0,11</b>	<b>0,02</b>	<b>-0,07</b>
	<i>p</i>	<i>0,378</i>	<i>0,303</i>	<i>0,880</i>	<i>0,505</i>
<b>GGT</b>	<b>r</b>	<b>0,16</b>	<b>-0,01</b>	<b>-0,29</b>	<b>-0,35</b>
	<i>p</i>	<i>0,114</i>	<i>0,936</i>	<i>0,004</i>	<i>0,000</i>
<b>CHE</b>	<b>r</b>	<b>0,19</b>	<b>-0,07</b>	<b>0,11</b>	<b>0,19</b>
	<i>p</i>	<i>0,065</i>	<i>0,491</i>	<i>0,304</i>	<i>0,067</i>

*r* = Coefficiente di correlazione lineare semplice secondo Pearson

IMC = Indice di Massa Corporea (  $\text{peso}/\text{altezza}^2$  )

ALT = alanina-aminotransferasi

AST = aspartatoaminotransferasi

ALP = fosfatasi alcalina

GGT =  $\gamma$ -glutamil-transferasi

LDH = lattato deidrogenasi

CHE = colinesterasi

**Tabella 5**

Correlazioni lineari semplici fra differenti enzimi sierici di pertinenza epatica (U/L) e caratteristiche individuali in pazienti sottopeso con disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati (DANAS).

		<b>Età</b> (anni)	<b>Altezza</b> (cm)	<b>Peso</b> (kg)	<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )
<b>ALT</b>	<b>r</b>	<b>-0,05</b>	<b>0,15</b>	<b>0,25</b>	<b>0,24</b>
	<i>p</i>	<i>0,704</i>	<i>0,221</i>	<i>0,039</i>	<i>0,048</i>
<b>AST</b>	<b>r</b>	<b>-0,04</b>	<b>0,04</b>	<b>0,12</b>	<b>0,17</b>
	<i>p</i>	<i>0,737</i>	<i>0,741</i>	<i>0,322</i>	<i>0,161</i>
<b>LDH</b>	<b>r</b>	<b>0,03</b>	<b>-0,03</b>	<b>-0,01</b>	<b>0,04</b>
	<i>p</i>	<i>0,796</i>	<i>0,844</i>	<i>0,944</i>	<i>0,780</i>
<b>ALP</b>	<b>r</b>	<b>0,08</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,08</b>	<b>-0,03</b>
	<i>p</i>	<i>0,501</i>	<i>0,569</i>	<i>0,534</i>	<i>0,840</i>
<b>GGT</b>	<b>r</b>	<b>0,18</b>	<b>0,08</b>	<b>0,21</b>	<b>0,31</b>
	<i>p</i>	<i>0,145</i>	<i>0,550</i>	<i>0,083</i>	<i>0,011</i>
<b>CHE</b>	<b>r</b>	<b>0,19</b>	<b>-0,30</b>	<b>-0,33</b>	<b>-0,11</b>
	<i>p</i>	<i>0,118</i>	<i>0,014</i>	<i>0,008</i>	<i>0,390</i>

*r* = Coefficiente di correlazione lineare semplice secondo Pearson  
*IMC* = Indice di Massa Corporea (  $\text{peso}/\text{altezza}^2$  )  
*ALT* = alanina aminotransferasi  
*AST* = aspartato-aminotransferasi  
*ALP* = fosfatasi alcalina  
*GGT* =  $\gamma$ -glutamyl-transferasi  
*LDH* = lattato deidrogenasi  
*CHE* = colinesterasi

## Tabella 6

Prevalenza di valori anormali per differenti enzimi sierici di pertinenza epatica (U/L) in pazienti sottopeso con disturbi del comportamento alimentare.

Valori soglia		AN-SG		AN-SM		DANAS	
		<i>prev.</i>	<i>95% IC</i>	<i>prev.</i>	<i>95% IC</i>	<i>prev.</i>	<i>95% IC</i>
<b>ALT</b>	> 40	11,8	4,4 - 23,9	8,7	2,4 - 20,8	13,6	6,4 - 24,3
<b>AST</b>	> 35	15,7	7,0 - 28,6	4,3	0,5 - 14,8	10,6	4,4 - 20,6
<b>LDH</b>	> 400	17,6	8,4 - 30,9	10,9	3,6 - 23,6	7,6	2,5 - 16,8
<b>ALP</b>	< 95	13,7	5,7 - 26,3	17,4	7,8 - 31,4	22,7	13,3 - 34,7
<b>GGT</b>	> 25	21,6	11,3 - 35,3	6,5	1,4 - 17,9	7,6	2,5 - 16,8
<b>CHE</b>	< 6000	33,3	20,8 - 47,9	26,1	14,3 - 41,1	13,6	6,4 - 24,3

*\*in U/L*

*prev.* = prevalenza, e *95% IC* = intervallo di confidenza al 95%

*AN-SG* = anoressia nervosa con sottopeso grave

*AN-SM* = anoressia nervosa con sottopeso di medio grado

*DANAS* = disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati

*ALT* = alanina-aminotransferasi

*AST* = aspartato-aminotransferasi

*ALP* = fosfatasi alcalina

*GGT* =  $\gamma$ -glutamyl-transferasi

*LDH* = lattato deidrogenasi

*CHE* = colinesterasi

**Tabella 7 (a)**

Presenza di anomalie di differenti enzimi sierici di pertinenza epatica in pazienti con anoressia nervosa gravemente sottopeso (IMC <16 kg/m<sup>2</sup>).

pazienti	Valori anomali per:					
	ALT	AST	LDH	ALP	GGT	CHE
1.	-	-	-	-	-	-
2.	-	-	-	-	-	-
3.	-	-	-	-	-	-
4.	-	-	-	X	-	X
5.	-	-	X	-	-	X
6.	-	-	-	X	-	-
7.	-	X	X	-	-	-
8.	-	-	-	-	-	-
9.	-	X	-	-	X	-
10.	-	-	-	-	X	-
11.	X	X	X	-	X	X
12.	-	-	X	-	-	-
13.	-	-	-	-	-	-
14.	-	-	-	-	-	-
15.	-	-	-	-	-	X
16.	-	-	-	-	-	-
17.	-	-	-	-	-	-
18.	-	X	-	-	-	X
19.	-	-	-	X	-	X
20.	-	-	X	-	-	-
21.	-	-	-	-	-	-
22.	-	-	-	-	-	X
23.	-	-	-	-	-	X
24.	-	-	-	-	-	X
25.	-	-	-	-	-	-
26.	-	-	-	-	-	-
27.	X	X	X	X	-	X
28.	-	-	-	-	-	-

29.	-	-	-	-	-	-
30.	X	X	-	-	X	X
31.	-	-	-	-	-	-
32.	-	-	-	-	-	X
33.	-	-	-	-	X	-
34.	X	X	X	-	X	X
35.	X	-	-	-	-	-
36.	-	-	-	-	-	-
37.	-	-	-	-	-	-
38.	-	-	-	-	-	-
39.	-	-	-	-	-	-
40.	-	-	-	-	X	-
41.	-	-	X	-	X	-
42.	-	-	-	-	-	-
43.	-	-	-	-	-	-
44.	-	-	-	X	X	-
45.	-	-	X	X	-	X
46.	-	-	-	-	-	X
47.	-	-	-	-	-	-
48.	X	-	-	X	-	-
49.	-	X	X	X	X	-
50.	-	-	-	X	X	X
51.	-	-	-	X	-	X

**Tabella 7 (b)**

Presenza di anomalie di differenti enzimi sierici di pertinenza epatica in pazienti con anoressia nervosa e sottopeso di grado medio (IMC 16-17,5 kg/m<sup>2</sup>).

pazienti	Valori anomali per:					
	ALT	AST	LDH	ALP	GGT	CHE
1.	-	-	-	-	-	-
2.	-	-	-	-	-	-
3.	-	-	-	-	-	-
4.	-	-	-	-	-	-
5.	-	-	-	-	-	-
6.	-	-	-	-	-	-
7.	-	-	-	-	-	-
8.	-	-	-	-	-	-
9.	-	-	-	X	-	X
10.	-	-	-	X	-	X
11.	-	-	-	-	-	X
12.	-	-	-	-	-	-
13.	-	-	-	X	-	X
14.	-	-	-	-	-	-
15.	-	-	-	-	-	-
16.	-	-	-	-	-	-
17.	-	-	X	-	-	-
18.	-	-	-	-	-	-
19.	-	-	-	X	-	-
20.	-	-	-	-	-	X
21.	-	-	-	-	-	-
22.	-	-	-	-	-	-
23.	X	-	-	-	-	-
24.	-	-	-	X	-	X
25.	-	-	-	-	-	X
26.	-	-	-	-	-	-
27.	-	-	-	-	-	-
28.	-	-	-	-	-	-
29.	-	-	-	-	-	-
30.	-	-	-	-	-	X
31.	-	-	X	-	X	-



32.	-	-	-	-	-	X
33.	X	X	X	-	X	-
34.	-	-	-	-	-	-
35.	-	-	-	-	-	-
36.	-	-	-	-	-	-
37.	-	-	-	X	-	X
38.	-	-	-	X	-	-
39.	X	-	-	-	X	-
40.	X	X	-	-	-	X
41.	-	-	-	-	-	-
42.	-	-	X	X	-	-
43.	-	-	X	-	-	X
44.	-	-	-	-	-	-
45.	-	-	-	-	-	-
46.	-	-	-	-	-	-

## Tabella 7 (c)

Presenza di anomalie di differenti enzimi sierici di pertinenza epatica in pazienti sottopeso con disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati (DANAS).

pazienti	Valori anomali per:					
	ALT	AST	LDH	ALP	GGT	CHE
1.	-	-	-	-	-	-
2.	-	-	-	X	-	X
3.	X	X	-	X	X	X
4.	-	-	-	-	-	-
5.	-	-	-	-	-	-
6.	-	-	-	X	X	-
7.	-	-	-	-	-	-
8.	-	-	-	-	X	-
9.	X	X	-	-	-	-
10.	X	-	-	X	-	X
11.	-	-	-	-	-	-
12.	-	-	-	-	-	-
13.	-	-	-	-	-	-
14.	-	-	-	X	-	-
15.	X	-	-	-	-	X
16.	-	-	-	-	-	-
17.	-	-	-	-	-	-
18.	-	-	-	X	-	X
19.	-	-	-	-	-	-
20.	-	-	-	-	-	-
21.	-	X	X	X	X	-
22.	-	-	-	-	-	-
23.	-	-	-	-	-	-
24.	-	-	-	X	-	-
25.	-	-	X	-	-	X
26.	-	-	-	-	-	X
27.	-	-	-	-	-	-
28.	-	-	-	-	-	-
29.	-	-	X	-	-	-
30.	-	-	-	-	-	-
31.	-	-	-	-	-	-
32.	-	-	-	-	-	-
33.	-	-	-	X	-	-
34.	-	-	-	X	-	-
35.	X	X	X	-	X	-
36.	-	-	-	-	-	-
37.	-	-	-	-	-	-
38.	-	-	-	-	-	-
39.	-	-	-	-	-	-
40.	-	-	-	-	-	-
41.	-	-	-	-	-	-
42.	-	-	-	-	-	-
43.	-	-	-	-	-	-
44.	-	-	-	-	-	-
45.	-	-	-	-	-	-
46.	-	-	-	-	-	-
47.	-	-	-	-	-	-
48.	-	-	-	-	-	-
49.	-	-	-	X	-	-
50.	X	X	-	-	-	-
51.	-	X	-	-	-	-
52.	-	-	-	X	-	-
53.	-	-	-	-	-	-
54.	-	-	-	-	-	-
55.	-	-	-	-	-	-
56.	-	-	-	-	-	-
57.	-	-	-	-	-	-
58.	-	-	-	-	-	-
59.	-	-	-	-	-	-
60.	-	-	-	X	-	-
61.	X	-	-	X	-	-
62.	-	-	-	-	-	-
63.	X	-	-	-	-	-
64.	-	-	X	-	-	X
65.	-	-	-	X	-	X
66.	X	X	-	-	-	-

## Tabella 8

Caratteristiche generali e composizione corporea di 71 pazienti con anoressia nervosa sottoposte ad antropometria nutrizionale e bioimpedenzometria.

		minimo	massimo	media $\pm$	DS
<b>Età</b>	anni	15,0	41,0	20,7 $\pm$	4,9
<b>Altezza</b>	cm	145,0	180,0	159,8 $\pm$	6,6
<b>Peso</b>	kg	25,1	51,8	40,1 $\pm$	5,6
<b>IMC</b>	kg/m <sup>2</sup>	10,3	17,5	15,7 $\pm$	1,8
<b>Grasso corporeo</b>	%	5,4	24,6	15,8 $\pm$	4,1
<b>Massa adiposa</b>	kg	1,4	11,1	6,5 $\pm$	2,2
<b>Massa magra</b>	kg	23,8	41,5	33,6 $\pm$	4,1
<b>Indice bioimpedenz.</b>	cm <sup>2</sup> /ohm	24,7	61,7	37,5 $\pm$	6,8
<b>Angolo di fase</b>	gradi	2,21	6,75	4,74 $\pm$	0,96

*IMC = indice di massa corporea*

*Indice bioimpedenz. = indice bioimpedenzometrico (altezza<sup>2</sup>/impedenza totale dell'organismo)*

## Tabella 9

Correlazioni lineari semplici di differenti enzimi sierici di pertinenza epatica con peso, IMC, composizione corporea (dall' antropometria) e misure bioimpedenzometriche in 71 pazienti con anoressia nervosa.

		<b>Peso</b> (kg)	<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	<b>GC</b> (%)	<b>Massa adiposa</b> (kg)	<b>Massa magra</b> (kg)	<b>IB</b> (cm <sup>2</sup> /ohm)	<b>Angolo di fase</b> (gradi)
<b>ALT</b>	<b>r</b>	<b>-0,29</b>	<b>-0,34</b>	<b>-0,22</b>	<b>-0,25</b>	<b>-0,27</b>	<b>0,15</b>	<b>-0,34</b>
	<b>p</b>	0,013 <sup>^</sup>	0,004 <sup>^</sup>	0,070	0,033 <sup>^</sup>	0,024 <sup>^</sup>	0,206	0,004 <sup>^</sup>
<b>AST</b>	<b>r</b>	<b>-0,26</b>	<b>-0,36</b>	<b>-0,28</b>	<b>-0,30</b>	<b>-0,19</b>	<b>-0,02</b>	<b>-0,16</b>
	<b>p</b>	0,029 <sup>^</sup>	0,002 <sup>^</sup>	0,016 <sup>^</sup>	0,010 <sup>^</sup>	0,104	0,878	0,189
<b>LDH</b>	<b>r</b>	<b>-0,20</b>	<b>-0,30</b>	<b>-0,27</b>	<b>-0,28</b>	<b>-0,12</b>	<b>-0,01</b>	<b>-0,12</b>
	<b>p</b>	0,098	0,011 <sup>^</sup>	0,023 <sup>^</sup>	0,019 <sup>^</sup>	0,307	0,960	0,336
<b>ALP</b>	<b>r</b>	<b>-0,00</b>	<b>-0,05</b>	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	<b>-0,02</b>	<b>-0,24</b>	<b>0,09</b>
	<b>p</b>	0,988	0,657	0,753	0,737	0,843	0,040 <sup>^</sup>	0,438
<b>GGT</b>	<b>r</b>	<b>-0,31</b>	<b>-0,35</b>	<b>-0,28</b>	<b>-0,29</b>	<b>-0,27</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,35</b>
	<b>p</b>	0,008 <sup>^</sup>	0,003 <sup>^</sup>	0,019 <sup>^</sup>	0,015 <sup>^</sup>	0,022 <sup>^</sup>	0,580	0,003 <sup>^</sup>
<b>CHE*</b>	<b>r</b>	<b>0,09</b>	<b>0,11</b>	<b>0,27</b>	<b>0,23</b>	<b>-0,01</b>	<b>-0,32</b>	<b>0,26</b>
	<b>p</b>	0,594	0,495	0,086	0,147	0,955	0,037 <sup>^</sup>	0,094

\* dati disponibili per 42 pazienti

<sup>^</sup> p < 0,05

IMC = Indice di Massa Corporea

%GC = grasso corporeo

IB = indice bioimpedenzometrico (altezza<sup>2</sup>/impedenza totale)

ALT = alanina-aminotransferasi

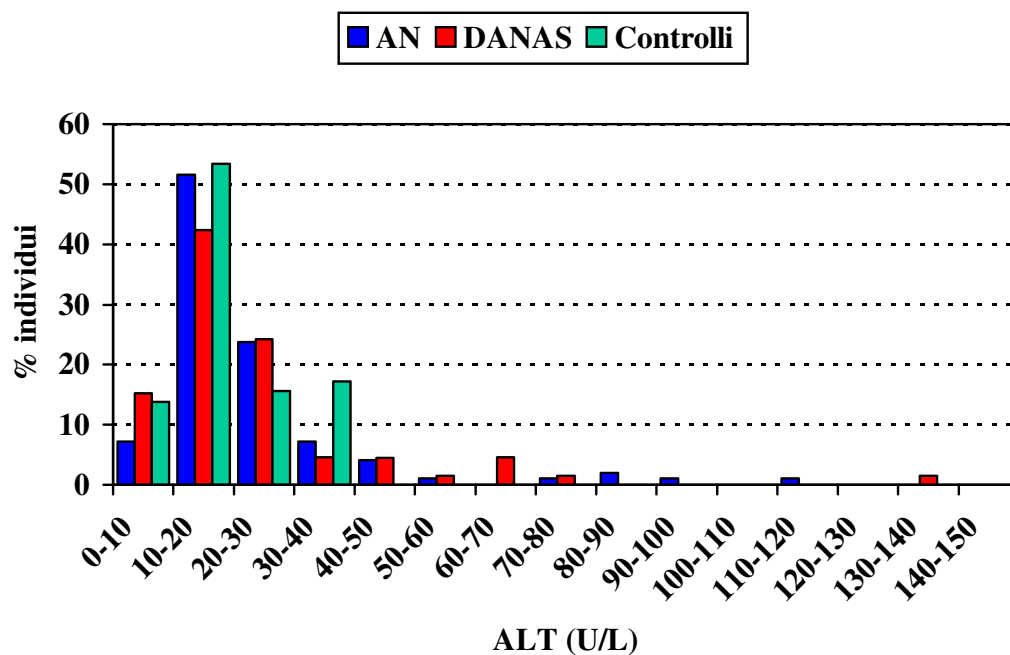
AST = aspartato-aminotransferasi

ALP = fosfatasi alcalina

GGT =  $\gamma$ -glutamyl-transferasi

LDH = lattato deidrogenasi

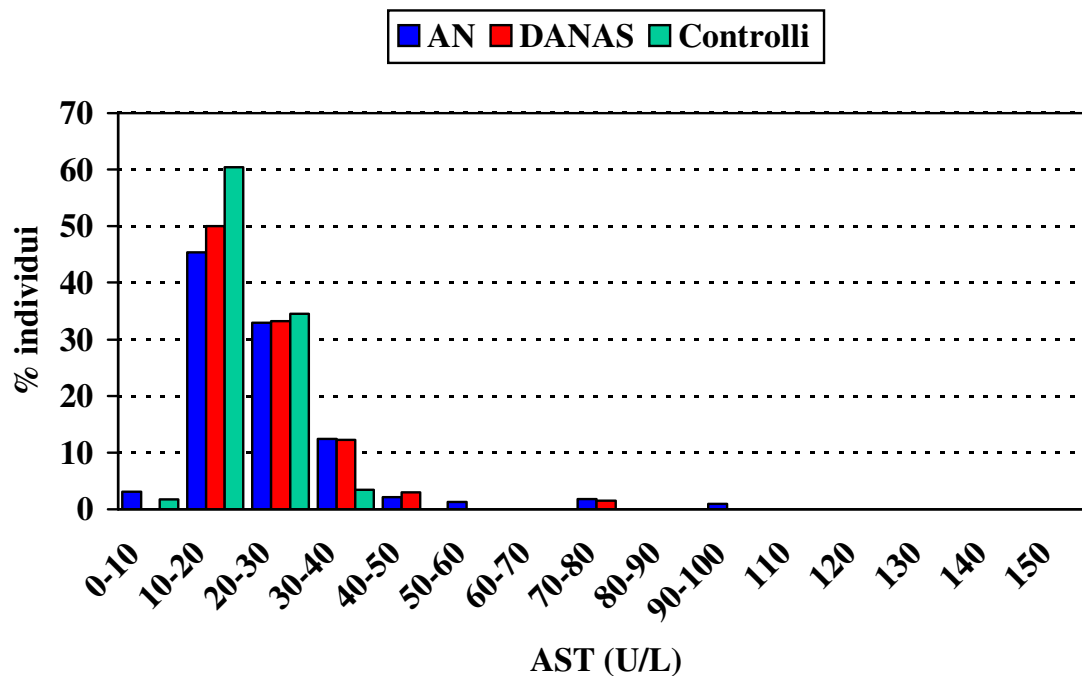
CHE = colinesterasi



**Figura 1**

Distribuzione delle concentrazioni sieriche dell' alanina-aminotransferasi (ALT) in 97 pazienti con anoressia nervosa (AN), 66 pazienti sottopeso con disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati (DANAS), e 56 giovani donne o adolescenti normoalimentate (Controlli).

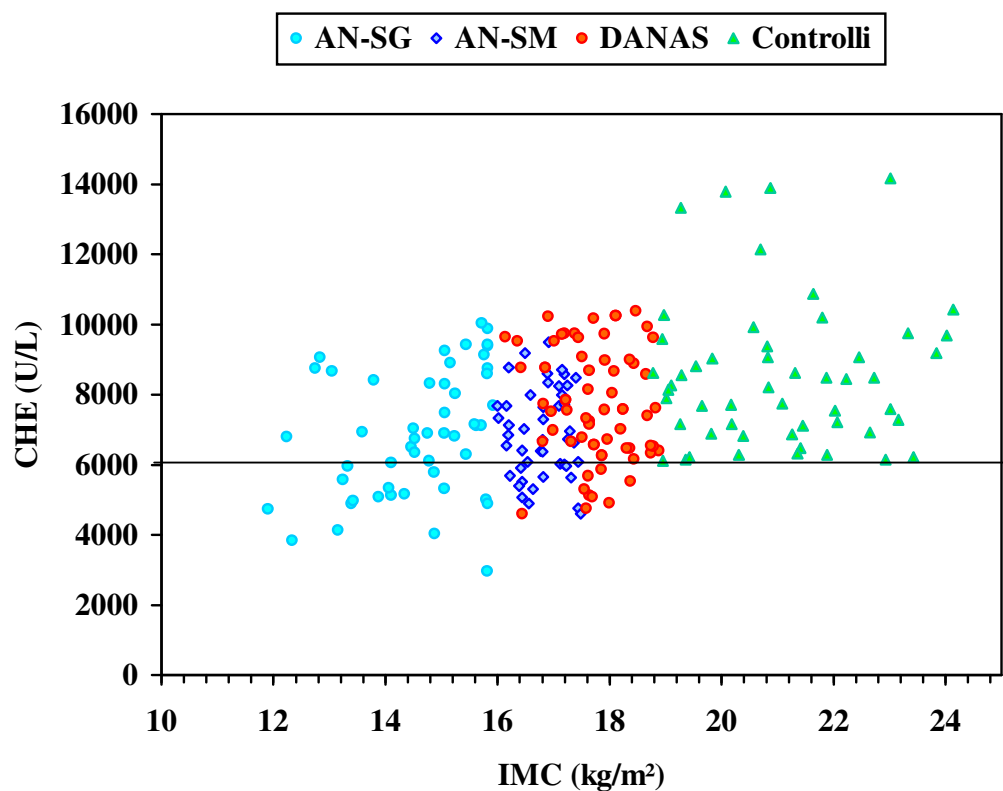
Valori normali dell' alanina-aminotransferasi < 40 U/L.



**Figura 2**

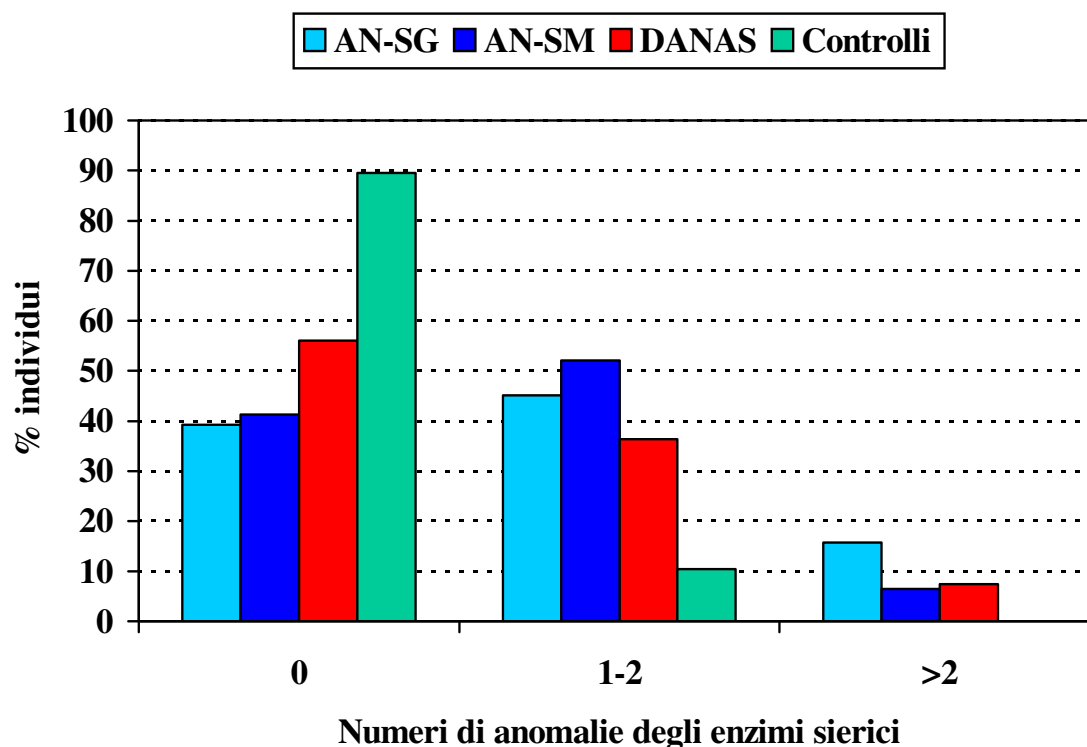
Distribuzione delle concentrazioni sieriche dell' aspartato-aminotransferasi (ALT) in 97 pazienti con anoressia nervosa (AN), in 66 pazienti sottopeso con disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati (DANAS), e 56 giovani donne o adolescenti normoalimentate (Controlli).

Valori normali dell' aspartato-aminotransferasi < 35 U/L.



**Figura 3**

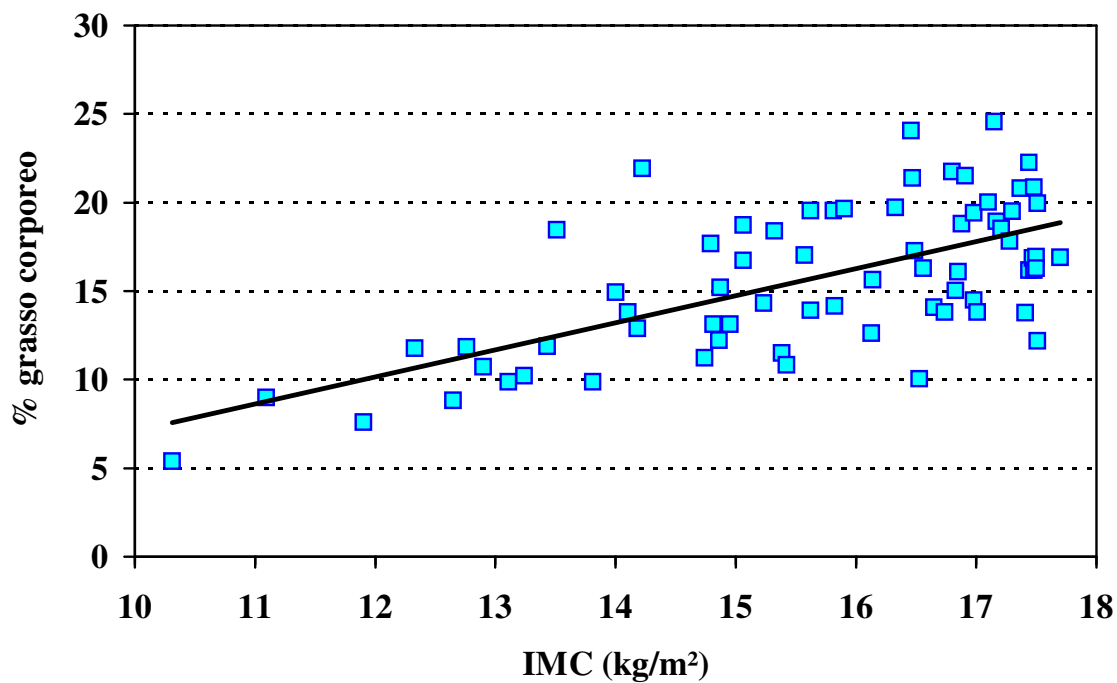
Concentrazioni sieriche della colinesterasi (CHE) espresse in relazione all' indice di massa corporea (IMC) in: 51 pazienti con anoressia nervosa e sottopeso grave (AN-SG); 46 pazienti con anoressia nervosa e sottopeso di grado medio (AN-SM), 66 pazienti sottopeso con disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati (DANAS); 56 giovani donne o adolescenti normoalimentate (controlli). Valori normali della colinesterasi > 6000 U/L.



**Figura 4**

Numero di anomalie relative agli enzimi sierici transaminasi (ALT e AST), fosfatasi alcalina (ALP),  $\gamma$ -glutamyl-transferasi (GGT), lattato deidrogenasi (LDH), colinesterasi (CHE) che erano presenti nello stesso individuo in: pazienti con anoressia nervosa e grave sottopeso (AN-SG); pazienti con anoressia nervosa e sottopeso di grado medio (AN-SM); pazienti sottopeso con disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati (DANAS); giovani donne o adolescenti normoalimentate (Controlli).





**Figura 5**

Percentuale di grasso corporeo (ricavato dalle misure di plicometria) rispetto all'indice di massa corporea (IMC) in 71 pazienti con anoressia nervosa sottoposte ad antropometria nutrizionale e bioimpedenzometria.

**Tab.1 Mortalità per decade di follow up (‰ patient deceduti/anno) dei pazienti con diagnosi di Anoressia Nervosa**

Studio	anno	Criteri Diagnostici	Età Media all'esordio anni± SD	Anni f-up	n° pz	Pazienti/anni	Totale morti n (%) <sup>*</sup>	suicidi n (%) <sup>*</sup>	Morti correlate n (%) <sup>*</sup>	Morti non correlate n (%) <sup>*</sup>
<b>Questo studio</b>	<b>2004</b>	<b>DSM IV 1994</b>	<b>20,5 ± 5,7</b>	<b>8</b>	<b>138</b>	<b>1104</b>	<b>3 (2,72)</b>	<b>1 (0,91)</b>	<b>1 (0,91)</b>	<b>1 (0,91)</b>
<b>Kondorfer</b>	<b>2003</b>	<b>DSM III R 1987</b>	<b>21,5</b>	<b>22</b>	<b>208</b>	<b>4576</b>	<b>17 (3,72)</b>	<b>2 (0,44)</b>	<b>10 (2,19)</b>	<b>5 (1,09)</b>
<b>Keel</b>	<b>2003</b>	<b>DSM III R 1987</b>	<b>-</b>	<b>13</b>	<b>246</b>	<b>3198</b>	<b>11 (3,44)</b>	<b>4 (1,25)</b>	<b>5 (1,56)</b>	<b>2 (0,63)</b>
<b>Wentz</b>	<b>2001</b>	<b>?</b>	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>51</b>	<b>510</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Ben Tovim</b>	<b>2001</b>	<b>DSM III R 1987</b>	<b>22,5 ± 6,9</b>	<b>5</b>	<b>95</b>	<b>475</b>	<b>3 (6,32)</b>	<b>1 (2,11)</b>	<b>2 (4,21)</b>	<b>0</b>
<b>Zipfel</b>	<b>2000</b>	<b>DSM IV 1994</b>	<b>-</b>	<b>21</b>	<b>84</b>	<b>1764</b>	<b>14 (7,94)</b>	<b>2 (1,13)</b>	<b>10 (5,67)</b>	<b>2 (1,13)</b>
<b>Fichter</b>	<b>1999</b>	<b>DSM IV 1994</b>	<b>24,9 ± 6,7</b>	<b>6</b>	<b>103</b>	<b>618</b>	<b>6 (9,71)</b>	<b>0</b>	<b>6 (9,71)</b>	<b>0</b>
<b>Crow</b>	<b>1999</b>	<b>?</b>	<b>25,7 ± 7,4</b>	<b>5</b>	<b>54</b>	<b>270</b>	<b>3 (11,11)</b>	<b>0</b>	<b>3 (11,11)</b>	<b>0</b>
<b>Moller Madsen</b>	<b>1996</b>	<b>ICD 8 1986</b>	<b>-</b>	<b>8</b>	<b>853</b>	<b>6824</b>	<b>50 (7,33)</b>	<b>18 (2,64)</b>	<b>24 (3,52)</b>	<b>8 (1,17)</b>
<b>Eckert</b>	<b>1995</b>	<b>DSM III R 1987</b>	<b>20 ± 5,2</b>	<b>10</b>	<b>76</b>	<b>760</b>	<b>5 (6,58)</b>	<b>0</b>	<b>5 (6,58)</b>	<b>0</b>
<b>Patton</b>	<b>1988</b>	<b>Russell 1970</b>	<b>22,4</b>	<b>10</b>	<b>332</b>	<b>3320</b>	<b>11 (3,31)</b>	<b>0</b>	<b>6 (1,81)</b>	<b>5 (1,51)</b>
<b>TOTAL</b>				<b>118</b>	<b>2240</b>	<b>23419</b>	<b>123 (5,25)</b>	<b>28 (1,20)</b>	<b>72 (3,07)</b>	<b>23 (0,98)</b>

\* = tasso di mortalità % per decade di follow-up

**Tab.2 Mortalità nell' Anorexia Nervosa come calcolato nelle ultime reviews ( R ) e metanalisi ( M )**

Studio	Anno	Mortalità per decade di follow-up
This Study ( R )	2004	5,3%*
Steinhausen ( R )	2002	5%
Neumarker ( R )	1997	5,9%
Sullivan (M)	1995	5.9%
Swartz ( R )	1981	6%

\*Corretto per malattie non correlate = 4,27 %